

Retrospektive Datenanalyse zum Einfluss niedrigdosierter
Azetylsalizylsäure auf das Behandlungsergebnis von
Patienten mit Pneumonie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Claudia Knöfel, geb. Senf
geboren am 10.05.1989 in Jena

Gutachter

1. _____

2. _____

3. _____

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Zusammenfassung.....	1
2 Einleitung.....	3
2.1 Pneumonie	3
2.1.1 Allgemein.....	3
2.1.2 Pathophysiologie der Pneumonie	4
2.1.3 Stellenwert der ambulant erworbenen Pneumonie.....	4
2.1.4 Stellenwert der nosokomialen Pneumonie	6
2.1.5 Therapie und Komplikationen der Pneumonie.....	6
2.2 Sepsis.....	7
2.2.1 Epidemiologischer und ökonomischer Überblick	7
2.2.2 Definition und Sepsiskriterien.....	7
2.2.3 Pathophysiologie des septischen Geschehens und Multiorganversagens	8
2.2.4 Therapiestrategien in der SIRS oder Sepsis	10
2.3 Hämostase.....	11
2.3.1 Thrombozytenfunktion.....	11
2.3.2 Interaktion der Hämostase und Inflammation	12
2.3.3 Entwicklung einer thrombotischen Mikroangiopathie und disseminierten intravasalen Gerinnung.....	13
2.4 Bedeutung der Azetylsalizylsäure	14
2.4.1 Wirkungsweise der Azetylsalizylsäure	14
2.4.2 Stellung der Therapie mit low-dose Azetylsalizylsäure.....	14
2.5 Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes.....	15
3 Ziele der Studie.....	16
4 Methoden.....	17
4.1 Systematische Übersicht über den Arbeitsprozess	17
4.2 Erfassung des Patientenkollektivs.....	18
4.2.1 Ermittlung der Fallzahl.....	18
4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	19
4.2.3 Erstellung der Patientenlisten.....	19
4.2.4 Pseudoanonymisierung der Patientendaten	20
4.3 Definition und Dokumentation der Untersuchungskriterien	20
4.3.1 Allgemein.....	20
4.3.2 Definition und Dokumentation der primären Endpunkte.....	21
4.3.3 Definition und Dokumentation der sekundären Endpunkte.....	22
4.3.4 Definition und Dokumentation der Kovariablen.....	23
4.4 Prüfung der Studie und Qualität der Datendokumentation.....	30
4.5 Methodik der statistischen Datenanalyse	30

4.5.1	Allgemein	30
4.5.2	Quantitative und qualitative Analyse der Parameter	30
4.5.3	Statistische Analysen der Endpunkte	31
4.5.4	Missing Data Verfahren für lückenhaften Datensatz des modifizierten APACHE II Scores	33
5	Ergebnisse	34
5.1	Quantitative und qualitative Analysen der Kovariablen	34
5.1.1	Häufigkeitsverteilung der ASS-Medikation	34
5.1.2	Epidemiologische Charakterisierung des Studienkollektivs	34
5.1.3	Quantitative und qualitative Analysen der Komedikamente	35
5.1.4	Quantitative und qualitative Analysen der Komorbidität	36
5.2	Statistische Analysen des Einflusses von ASS auf die Studienendpunkte	40
5.2.1	Einfluss der ASS-Medikation auf die primären Endpunkte	40
5.2.2	Einfluss der ASS-Medikation auf die sekundären Endpunkte	47
6	Diskussion	60
6.1	Hypothesenprüfung	60
6.2	Methodendiskussion	61
6.2.1	Allgemein	61
6.2.2	Qualität der Daten und Prüfung der Gütekriterien	61
6.2.3	Einfluss der ASS-Medikation	62
6.2.4	Einfluss der Patientenpopulation	63
6.2.5	Limitationen einer retrospektiven Datenanalyse	63
6.2.6	Beeinflussende Faktoren	64
6.2.7	Auswertung der evidenzbasierten APACHE II und SOFA Scores	65
6.2.8	Erstellung eines modifizierten APACHE II Scores	66
6.2.9	Beeinflussung der Studienendpunkte Mortalität und Organversagen	66
6.3	Vergleichbarkeit der Daten und Charakterisierung der Studienpopulation	68
6.3.1	Charakterisierung der diagnostizierten Pneumonie-Diagnosen	68
6.3.2	Charakterisierung und Vergleichbarkeit der ASS-Medikation	69
6.3.3	Charakterisierung und Vergleichbarkeit epidemiologischer Daten	69
6.4	Interpretation und Vergleich der Ergebnisse	70
6.4.1	Interpretation und Vergleich der Ergebnisse der primären Endpunkte	70
6.4.2	Interpretation und Vergleich der sekundären Endpunkte	74
7	Fazit und Ausblick	79
	Abbildungsverzeichnis	VII
	Tabellenverzeichnis	VIII
	Literaturverzeichnis	X
	Curriculum vitae	XV
	Danksagung	XVI
	Ehrenwörtliche Erklärung	XVII

Abkürzungsverzeichnis

α	Signifikanzniveau
ADP	Adenosindiphosphat
AF	Atemfrequenz
ALI	engl.: acute lung injury
AMI	Akuter Myokardinfarkt
APACHE II Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score
ARDS	engl.: acute respiratory distress syndrome
ASS	Azetylsalizylsäure
CAP	engl.: community-acquired pneumonia
CAPNETZ®	Kompetenznetzwerk „Ambulant erworbene Pneumonie“
CARS	engl.: compensatory anti-inflammatory response syndrome
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COPRA®	Computer Organized Patient Report Assistant, ein Patientendaten-Management-System der COPRA® System GmbH
COX	Cyclooxygenase
CRB-65 Index	Akronym eines klinischen Beurteilungssystems der CAP
DIC	Disseminierte Intravasale Gerinnung
Dauer-ASS	dokumentierte prähospitaler Dauer-Medikation mit low-dose ASS
Excel®	Microsoft®-Tabellenkalkulationssoftware
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
HAP	engl.: hospital-acquired pneumonia
HF	Herzfrequenz
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Ausgabe
IL	Interleukin, ein immunvermittelndes Zytokin
IMC	Intermediate Care Station
IMSID	Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation
ITS	Intensivstation
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KISS	Krankenhaus-Infektions-Surveillance-System
LAURIS®	Labor- und Stationsinformationssystem der Swisslab GmbH der F. Hoffmann- La Roche AG
MAD	mittlerer arterieller Druck

MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MOV	Multiorganversagen
Neu-ASS	dokumentierte intrahospitale Neu-Medikation mit low-dose ASS
NSAIDs	engl.: non-steroidal anti-inflammatory drugs
NYHA	New York Heart Associations
OAK	orale Antikoagulantien
OR	engl.: odds ratio, dt.: Chancenverhältnis
OV	Organversagen
p	Signifikanzwert
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PAI	engl.: plasminogen inhibiting factor
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SAP®	Patientendaten-Management-System der Software-Produktion SAP AG & Co. KG
SIRS	engl.: systemic inflammatory response syndrome
SPSS®	Statistik- und Analyse-Software der IBM® GmbH
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TIA	transitorische ischämische Attacke
TNF- α	Tumornekrosefaktor α , ein Akute-Phase-Protein
TXA ₂	Thromboxan A ₂ , ein Arachidonsäuresderivat
VAP	engl.: ventilation-associated Pneumonia
vWF	von-Willebrand-Faktor, ein im Blutplasma zirkulierendes Glykoprotein
Z.n.	Zustand nach
ZNA	Zentrale Notaufnahme
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Weltweit ist die Pneumonie die dritthäufigste der zum Tode führenden Infektionskrankheiten [Herold 2015]. Sie steht in der Liste der häufigsten Krankenhaushauptdiagnosen an sechster Stelle und damit noch vor dem akuten Myokardinfarkt [Stat. BA Diagnosedaten 2015]. Zudem haben Patienten mit einer Pneumonie ein erhöhtes Risiko eine SIRS oder Sepsis sowie ein Multiorganversagen zu entwickeln [Herold 2015]. Da vor allem die Altersgruppe der 60- bis 90-Jährigen betroffen ist, ist in den kommenden Jahren die Zunahme der Inzidenz der Pneumonie bei einem steigenden Bevölkerungsalter zu erwarten [Stat. BA Demographischer Wandel 2010]. So erscheint es notwendig den Krankheitsverlauf zu mildern und die Letalität zu senken.

Möglicherweise stellt die Azetylsalizylsäure (ASS) eine supportive Therapie zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses bei Pneumonie-Patienten mit und ohne Sepsis dar. Die ASS ist ein seit langem auf dem Markt erprobtes Medikament, welches die Thrombozytenaggregation hemmt sowie die inflammatorisch induzierte Endotheldysfunktion und die Interaktion zwischen Endothel und Thrombozyten reduziert [Husain et al 1998, Kharbanda et al 2002]. In verschiedenen Studien konnte bereits ein positiver Einfluss bei Pneumonie- und Sepsis-Patienten durch eine low-dose ASS-Medikation (75-100 mg/d) beschrieben werden [Eisen et al 2012, Falcone et al 2015].

Ziele: Diese Studie überprüft durch die retrospektive Datenanalyse von 365 Patientenfällen folgende Hypothesen:

- Pneumonie-Patienten mit einer low-dose ASS-Medikation haben eine geringere Mortalität, entwickeln weniger Organversagen und weniger septische Ereignisse als Patienten ohne eine ASS-Medikation.
- Pneumonie-Patienten mit einer low-dose ASS-Medikation haben eine kürzere Krankenhaus- und ITS-Aufenthaltsdauer.
- Pneumonie-Patienten mit einer low-dose ASS-Medikation entwickeln weniger arterielle und venöse thrombembolische Komplikationen und keine vermehrten Blutungen.

Methodik: Es wurden alle volljährigen Patienten konsekutiv erfasst, die im Zeitraum vom 15.07.2012 mit der Krankenhaushauptdiagnose Pneumonie (ICD-10 J18.-) in das Universitätsklinikum Jena eingewiesen und bis zum 10.12.2013 entlassen wurden. Es wurden ausschließlich elektronisch hinterlegte Daten erhoben. Ausschlusskriterien der Studie waren: ein Krankenhausaufenthalt unter vier Tagen, Patientenüberweisungen aus einem anderen Krankenhaus, eine Schwangerschaft, die Diagnose eines Lungenkarzinoms oder einer Tuberkulose, eine unvollständige elektronische Hinterlegung der Dokumente und eine unvollständige Zugriffsmöglichkeiten auf die Patientendaten. Nach der Pseudoanonymisierung erfolgten logistische Regressionsanalysen zur Untersuchung des Einflusses von ASS auf die Studienendpunkte. Dabei

wurden bekannte Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Bettlägerigkeit, Komedikamente und internistische und neurologisch/psychiatrische Nebendiagnosen, welche das Behandlungsergebnis einer Pneumonie beeinflussen [Ewig et al 2009], berücksichtigt. Neben den Effekten einer prähospitalen Dauermedikation mit low-dose ASS (Dauer-ASS) konnte zusätzlich der Einfluss eines intrahospitalen Medikationsbeginn mit low-dose ASS (Neu-ASS) untersucht werden.

Ergebnisse: Patienten mit einer Dauer- und Neu-ASS-Medikation waren signifikant älter und morbider, zeigten jedoch gegenüber Patienten ohne ASS keine Unterschiede in der Mortalität und der Entwicklung eines Organversagens. Zudem wiesen Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation einen Trend zu einem erhöhten Risiko für septischen Geschehen auf. Hinsichtlich der Krankenhaus- und intensivstationären Aufenthaltsdauer konnten zwischen den ASS-Gruppen keine Unterschiede festgestellt werden. Das Risiko für arterielle Komplikationen war sowohl für Patienten mit einer Dauer- als auch einer Neu-ASS-Medikation signifikant erhöht. Im Vergleich zu Patienten ohne ASS wiesen Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation eine geringere Inzidenz von venösen Komplikationen auf. In den Regressionsanalysen konnte jedoch keine Signifikanz ermittelt werden. Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation zeigten diesbezüglich keine Unterschiede. Das Blutungsrisiko war für alle Patientengruppen gleich.

Interpretation und Ausblick: Ein Vorteil durch eine Dauer- und Neu-ASS-Medikation ist darin zu sehen, dass signifikant ältere und morbidere Patienten mit einem höheren Risiko für die Entwicklung eines septischen Geschehens und arterieller Komplikationen keine Unterschiede in der Mortalität aufwiesen. Zudem war eine Prävention von kardiovaskulären Ereignissen durch ASS nicht erfolgreich. Bezüglich venöser Thrombosen wurde bereits in den Studien von Eisen et al 2012 und Gerstein et al 2012 von einem Vorteil bei Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation und zudem von keinem Schaden durch erhöhte Blutungsrisiken berichtet. Bezüglich eines Einflusses von ASS auf diese Behandlungsergebnisse bei Pneumonie-Patienten konnten in anderen Studien keine einheitlichen Aussagen getroffen werden [Akinosoglou et Alexopoulos 2014]. Die Effekte von ASS scheinen in Beobachtungsstudien nicht ausreichend untersucht werden zu können. Verschiedene Faktoren, wie gerinnungsbeeinflussende und cholesterinsenkende Komedikamente (z.B. NSAIDs und Statine), eine chronische Inflammation (z.B. Arteriosklerose) oder eine ASS-Resistenz stehen unter Verdacht einen möglichen positiven Einfluss von ASS zu überlagern [Kastrati et al 2000, Sanchez et al 2012, Sossdorf et al 2013, Steffens et Mach 2004]. Deshalb sollten zukünftig Metaanalysen und Interventionsstudien durchgeführt werden. Hierbei sollten die o.g. Faktoren berücksichtigt, laborchemische Tests zur Detektion einer ASS-Resistenz durchgeführt und eine mögliche Überwindung dieser Resistenz durch höhere ASS-Dosen überprüft werden.

2 Einleitung

2.1 Pneumonie

2.1.1 Allgemein

Die Pneumonie ist eine akute oder chronische Entzündung der Lunge, die den Alveolarraum und/oder das Interstitium betrifft und vor allem durch pathogene Mikroorganismen, wie Bakterien, Viren und Pilze hervorgerufen wird [Hippenstiel et al 2007]. Die Einteilung der Pneumonie richtet sich nach verschiedenen Prinzipien. Es wird zwischen einer pathologisch-anatomischen (lobäre, lobuläre und interstitielle Pneumonie), einer ätiologischen (ambulant erworbene und nosokomial erworbene Pneumonie) und einer klinischen (typische und atypische Pneumonie) Einteilung unterschieden [Herold 2015]. Der Krankheitsverlauf wird einerseits durch Art, Anzahl und Pathogenitätsfaktoren der Mikroorganismen sowie andererseits durch den Immunstatus des Patienten bestimmt [Hippenstiel et al 2007].

Insbesondere Kleinkinder im Alter von ein bis fünf Jahren und ältere Erwachsene im Alter von 60 bis 90 Jahren erkranken an einer Pneumonie [Stat. BA Diagnosedaten 2015]. Im Jahr 2013 wurde die Krankenhaushauptdiagnose Pneumonie (im Klassifizierungssystem des ICD-10 mit J12 bis J18 verschlüsselt) in Deutschland insgesamt 307.353-mal erteilt [Stat. BA Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik 2014]. Die Pneumonie (ICD-10 J12 bis J18) lag damit an sechster Stelle der häufigsten Krankenhaushauptdiagnosen und so noch vor dem akuten Myokardinfarkt. 15 Jahre zuvor wurde die Krankenhaushauptdiagnose einer Pneumonie mit 204.379 Fällen noch deutlich seltener erteilt [Stat. BA Diagnosedaten 2015]. In den Industrienationen ist sie die führende der zum Tode führenden Infektionskrankheiten und steht weltweit an dritter Stelle in der Todesursachendiagnostik [Herold 2015]. In Deutschland verstarben im Jahr 2013 insgesamt 18.787 Menschen an einer Pneumonie mit nicht näher bezeichnetem Erreger (ICD- 10 J18.9) [Stat. BA Todesursachen 2014]. Die Mortalität konnte seit Einführung der Antibiotika in den Industrienationen von 30 bis 40 % auf lediglich etwa 20 % gesenkt werden [Hippenstiel et al 2007].

Die Inzidenz der Pneumonie und die entsprechend notwendigen Gesundheitskosten war in Deutschland in den letzten Jahren stetig gestiegen [stat. BA Diagnosedaten 2015, Stat. BA-Krankheitskosten 2010]. Eine weitere Zunahme der Inzidenz ist bei Anstieg des durchschnittlichen Bevölkerungsalters zu erwarten [Stat. BA Demographischer Wandel 2010], sodass es unabdingbar erscheint, den Krankheitsverlauf zu mildern und die Letalität weiter zu senken.

2.1.2 Pathophysiologie der Pneumonie

Die Besiedelung der unteren Atemwege mit pathogenen Mikroorganismen führt zu einer direkten pathogenassoziierten Aktivierung des Immunsystems sowohl über die klassischen Entzündungszellen als auch über das pulmonale Epithel. Aufgrund der anatomischen Nähe zum Epithel kommt es zur direkten „Mitaktivierung“ des pulmonalen Endothels, was eine weitere Rekrutierung von klassischen Entzündungszellen zur Folge hat. Es werden Chemokine und Zytokine freigesetzt, die zu einem massiven Einstrom von neutrophilen Granulozyten führen. Diese endogenen Mediatoren sowie reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und der Einstrom von Entzündungszellen führen zu Schädigungen des Lungenepithels [Hippenstiel et al 2007]. Die gleichzeitige Beteiligung und begleitende Dysfunktion des Endothels spielt eine wichtige Rolle bei der Sepsisentstehung und Gerinnungsaktivierung [Rensing et Bauer 2001, Wang et Ma 2008].

Es entstehen einerseits durch den Abbau von interzellulären Junktionsproteinen und andererseits durch die Stressfaserbildung interzelluläre Lücken. Diese Lücken führen zur Schädigung der alveolären Barrierefunktion und folglich zum Entstehen eines Lungenödems. Dieses Ödem führt zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke und nachfolgend zu einer pulmonalen Dysfunktion mit Gasaustauschstörungen [Hippenstiel et al 2007]. Ein sogenanntes ALI (engl.: acute lung injury) und ARDS (engl.: acute respiratory distress syndrome) kann die Folge sein.

Um die Stellung der Pneumonie in der Medizin zu verdeutlichen, werden im Folgenden die ambulant erworbene und die nosokomiale Pneumonie dargestellt.

2.1.3 Stellenwert der ambulant erworbenen Pneumonie

Die ambulant erworbene Pneumonie, auch CAP (community-acquired pneumonia) genannt, lässt sich dem ätiologischen Einteilungsprinzip zuordnen [Herold 2015]. Sie wird als eine akute mikrobielle Infektion des Lungenparenchyms beim nicht immunsupprimierten Erwachsenen definiert, der innerhalb der letzten 4 Wochen keinen Krankenhausaufenthalt gehabt hat [Höffken et al 2009].

Es ist zu beachten, dass zur stationär behandelten CAP deutlich mehr Studien durchgeführt wurden als zu der zumeist ambulant behandelten CAP (60 bis 80 % der CAP-Patienten). Zudem sind diese Studien aufgrund der verschiedenen verwendeten Techniken zur Klärung der Ätiologie nur schwer vergleichbar [Welte et Köhnlein 2009]. Weiterhin ist die Differentialdiagnose einer akut exazerbierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) nicht einheitlich definiert und nicht klar abgrenzbar zur CAP [Höffken et al 2009, Vogelmeier et al 2007].

Mehrere Studien in Deutschland zeigten eine mit dem Lebensalter ansteigende Inzidenz von 3,7 bis 10,1 Fällen auf 1.000 Erwachsene im Jahr [Ewig et al 2009]. In den Altersgruppen der über 75-Jährigen ist die Inzidenz im Vergleich zu den 30- bis 44-Jährigen um etwa das Sechsfache höher.

Bettlägerige Patienten und/oder Patienten mit einer Heimbetreuung erkrankten häufiger an einer CAP und hatten ein erhöhtes Risiko für multiresistente Keime. Des Weiteren waren Männer insbesondere im höheren Alter häufiger betroffen als Frauen [Welte et Köhnlein 2009]. Die Mortalität lag für ambulante Patienten bei ein bis zwei Prozent und stieg für hospitalisierte Patienten auf 10 bis 20 % an. Die höchsten Sterberaten wurden mit 50 % auf intensivstationären Einheiten (ITS) erreicht [Laterre et al 2005, Welte et Köhnlein 2009]. Die Mortalität korreliert stark mit dem CRB-65-Index [vgl. Tab. 2.1], der zur Einschätzung des Schweregrades einer Pneumonie erstellt wurde und ein klinisches Instrument zur Entscheidung über eine intensivierete antibiotische Behandlung sowie eine stationäre Aufnahme darstellt [Höffken et al 2009].

Tab. 2.1 CRB-65-Index

Kriterien des CRB-65-Index'	Punkte
(confusion) Bewusstseinstörung	1 Punkt
(respiratory rate) Atemfrequenz (AF) ≥ 30 /min	1 Punkt
(blood pressure) systolisch < 90 mmHg und diastolisch ≤ 60 mmHg	1 Punkt
Alter ≥ 65 Jahre	1 Punkt

Der CRB-65-Index wird durch die Addition der Punkte für die jeweils vorliegenden Kriterien berechnet. Neben der klinischen Beurteilung des Patienten dient die Punkteinteilung der Beurteilung des Schweregrades einer CAP.

Bewertung: 0 Pkt. – ambulante Betreuung ist möglich, ≤ 1 Pkt. – stationäre Behandlung empfohlen, ≥ 2 Pkt. – intensivstationäre Behandlung empfohlen [Höffken et al 2009].

Risikofaktoren für einen Anstieg der Mortalität sind neben einem Alter von über 65 Jahren und einem männlichen Geschlecht die Nebendiagnosen einer koronaren Herzerkrankung (KHK), einer chronischen Herzinsuffizienz, einer COPD, eines Diabetes mellitus Typ II, eines Apoplexes, einer Demenz oder eine Kortikoidtherapie [Ewig et al 2009, Jackson et al 2004].

Im Rahmen des demographischen Wandels in Deutschland, wie in Kapitel 2.1.1 beschrieben, wird auch die Inzidenz der CAP mit zunehmenden Alter der Bevölkerung steigen [Ewig et al 2009, Stat. BA Demographischer Wandel 2010, Stat. BA Diagnosedaten 2015]. Unter Anwendung des CRB-65-Index nach Empfehlungen der S3-Leitlinie [Höffken et al 2009] wird auch die Zahl der Krankenhausaufnahmen im Verhältnis zur Einwohnerzahl im Jahr (Hospitalisierungsrate) zunehmen. Derzeit sind 40 % der stationär behandelten CAP-Patienten über 80 Jahre alt und über 10 % der Patienten sogar über 90 Jahre alt. Die Hospitalisierungsrate beträgt derzeit 258 auf 100.000 Einwohner/Jahr [Welte et al Köhnlein 2009]. Unter Berücksichtigung des demographischen Wandels spielt die CAP sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht in den kommenden Jahren eine weiter zunehmende Rolle.

2.1.4 Stellenwert der nosokomialen Pneumonie

Die nosokomiale Pneumonie, auch HAP (hospital-acquired pneumonia) genannt, lässt sich ebenfalls dem ätiologischen Einteilungsprinzip zuordnen. Sie wird als eine Pneumonie definiert, die frühestens 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme auftritt und sich bei Aufnahme nicht in Inkubation befindet [Dalhoff et al 2012]. Ein allgemein akzeptierter Inkubationszeitraum im Bezug zur Krankenhausaufnahme existiert nicht, da auch Wochen und Monate nach Entlassung eine Besiedlung mit nosokomialen Keimen nachgewiesen werden kann [Dalhoff et al 2012]. Hierbei ist die Datenlage für beatmungsassoziierte nosokomiale Pneumonien (VAP) ist deutlich besser, als für nosokomiale Pneumonien bei nicht invasiv beatmeten und spontan atmenden Patienten. Ebenso gibt es nur wenige Untersuchungen für Patienten außerhalb einer Intensivstation (ITS).

Anhand der Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS), welche in den Jahren 2005 bis 2007 in 400 teilnehmenden Intensivstationen Deutschlands erhoben wurden, wurde eine durchschnittliche Inzidenz von 0,98 bis 1,32 auf 100 Patienten und eine Inzidenzdichte von 0,95 auf 1.000 Patiententage beschrieben. In deutschen Krankenhäusern traten etwa 40.000 nosokomiale Pneumonien pro Jahr auf [Dalhoff et al 2012]. Eine nosokomiale Pneumonie ist die führende Infektionskrankheit bei kritisch kranken Patienten und ist mit einer erhöhten Komorbidität verbunden. Zu den häufigsten Begleiterkrankungen der Patienten gehören eine chronische Herzinsuffizienz, eine COPD und der Diabetes mellitus Typ II [Koulenti et al 2009]. Auf KISS-kooperierenden ITS-Einheiten wurde die Letalität nach der Beatmungsform stratifiziert. Es ergab sich bei nicht beatmeten Patienten eine Letalität von 13,3 %, bei invasiver Beatmung von 18,1 % und bei nichtinvasiver Beatmung eine Letalität von 21,3 % [Dalhoff et al 2012]. Für die Hälfte der Patienten ist ein septischer Schock die Todesursache. An zweiter Stelle der direkten Todesursachen steht das multiple Organversagen [Brewer et al 1996].

Im Hinblick auf den demographischen Wandel [Stat. BA Demographischer Wandel 2010] wird, wie bereits in Kapitel 2.1.1 erwähnt, in den nächsten Jahren die Komorbidität und die Anzahl der stationär behandelten Fälle und damit auch die Zahl der HAP-Fälle zunehmen. Da die Letalität mit 13,3 bis 21,3 % ebenfalls sehr hoch ist, erscheint es als notwendig, das Behandlungsergebnis von HAP-Patienten zu verbessern und die Krankenhaus- und die ITS-Verweildauer zu verringern.

2.1.5 Therapie und Komplikationen der Pneumonie

Zur Therapie einer Pneumonie gehören allgemeine Basismaßnahmen, wie körperliche Schonung, Atemgymnastik, Inhalationstherapie, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr und die Behandlung einer möglichen Hypoxie per O₂-Nasensonde bis hin zur invasiven Beatmung. Eine sofortige unspezifische Antibiotika-Therapie sollte eingeleitet werden und bei Erregernachweis auf eine gezielte Antibiotika-Therapie umgestellt werden [Dalhoff et al 2012, Herold 2015, Höffken et al

2009]. Ein sich nicht bessernder Allgemeinzustand, anhaltend hohe Entzündungswerte und respiratorische Insuffizienz sprechen für ein Therapieversagen. Dann sollte ein Infekt eines weiteren Organsystems ausgeschlossen werden und die Antibiotikaauswahl überprüft werden [Höffken et al 2009]. Neben einem Therapieversagen kommen weitere Komplikationen in Betracht. Zu diesen gehören parapneumonische Ergüsse, eine Begleitpleuritis, rezidivierende und chronische Pneumonien und Lungenabszesse sowie eine respiratorische Insuffizienz bis hin zum akuten Lungenversagen (ARDS). Es können auch Komplikationen auftreten, die den Respirationstrakt nicht direkt betreffen. Zu diesen gehören die Exsikkose, eine reaktive Beteiligung von Leber und Nieren bis zum akuten Nierenversagen, eine Superinfektion mit weiteren Keimen, eine mögliche septische Streuung bis zum septischen Schock, die Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz, ein toxisches Herz-Kreislaufversagen sowie thrombembolische Komplikationen bis hin zur Entwicklung eines Multiorganversagens und schließlich dem Versterben des Patienten [Herold 2015]. Im Folgenden werden insbesondere das septische Geschehen, die Entwicklung eines Multiorganversagens und die Hämostase näher erläutert.

2.2 Sepsis

2.2.1 Epidemiologischer und ökonomischer Überblick

Die Sepsis ist mit einer Jahresprävalenz von 154.000 Erkrankten die siebthäufigste Krankenhausentlassungsdiagnose unter den lebensbedrohlichen Erkrankungen in Deutschland und stellt mit 60.000 Sterbefällen im Jahr die dritthäufigste Todesursache dar [Reinhart et al 2010]. Dabei schwanken die Berichte über Mortalitätsraten von 38-59 % [Engel et al 2007].

Die Sepsis nimmt insbesondere im intensivmedizinischen Bereich einen zentralen Punkt der hospitalen Versorgung und einen ökonomischen Schwerpunkt ein. Durch Komplikationen, wie ein Multiorganversagen und der Notwendigkeit von z.B. einer verlängerten Beatmungszeit, eines Nierenersatzverfahrens und einer insgesamt verlängerten ITS-Aufenthaltsdauer, steigen die Kosten enorm [Angus et al 2001]. Die direkten Kosten einer intensivmedizinischen Behandlung der schweren Sepsis betragen jährlich etwa 1,77 Milliarden Euro. Für die Therapie der schweren werden ca. 30 % des Budgets für die Intensivmedizin investiert [Reinhart et al 2010].

2.2.2 Definition und Sepsiskriterien

Die SIRS (systemic inflammatory response syndrome) und die Sepsis sind komplexe systemische Reaktionen mit Aktivierung des Immunsystems auf zellulärer und humoraler Ebene durch eine Inflammation. [Reinhart et al 2010] Eine SIRS ist nichtinfektiös bedingt und liegt vor, wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt werden. Eine Sepsis wird diagnostiziert, wenn

zusätzlich ein mikrobiologischer oder klinischer Nachweis einer Infektion vorliegt. Zu den SIRS-Kriterien gehören:

- Fieber ($\geq 38^\circ\text{C}$) oder Hypothermie ($\leq 36^\circ\text{C}$) bestätigt durch eine rektale, intravasale oder intravesikale Messung
- Tachykardie (Herzfrequenz ≥ 90 /min)
- Tachypnoe (Atemfrequenz ≥ 20 /min) ohne Hyperventilation ($\text{PaCO}_2 \leq 4,3$ kPa/ ≤ 33 mmHg)
- Leukozytose (≥ 12.000 / mm^3) oder Leukopenie (≤ 4.000 / mm^3) oder 10 % unreife Neutrophile im Differentialblutbild

Die Diagnose einer schweren Sepsis wird erteilt, wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft:

- akute Enzephalopathie
- relative oder absolute Thrombozytopenie (Abfall um >30 % innerhalb von 24 h, oder ≤ 100.000 / mm^3)
- arterielle Hypoxämie ≤ 75 mmHg unter Raumluft
- renale Dysfunktion: Diurese von $\leq 0,5$ ml /kg KG /h für mindestens 2 h trotz ausreichender Volumensubstitution
- Metabolische Azidose: Base Excess ≤ -5 mmol/l oder 1,5-fache der Laktatkonzentration über dem lokalüblichen Referenzbereich.

Bei zusätzlicher Kreislaufinstabilität mit einem systolischen arteriellen Blutdruck von ≤ 90 mmHg bzw. einem MAD ≤ 65 mmHg (mittlerer arterieller Druck) oder eines nötigen Vasopressoreinsatzes, wird die Diagnose eines septischen Schocks erteilt [Reinhart et al 2010].

2.2.3 Pathophysiologie des septischen Geschehens und Multiorganversagens

Die Ursachen und Auslöser einer nichtinfektiösen SIRS sind nicht komplett geklärt und unterscheiden sich in der Initiierung der Sepsis. Es kommen u.a. Prostaglandine, ROS und Zelldetritus in Betracht, welche zur Aktivierung des Immunsystems führen [Haverkamp et al 2008, Reinhart et al 2010]. Für die Pathophysiologie der Sepsis wird vermutet, dass Infektionserreger und deren Toxine, wie z.B. Membranbestandteile der Mikroorganismen oder Endotoxine, wie z.B. das Lipopolysaccharid, sowie eine Endotheldysfunktion der Trigger für eine systemische Reaktion sind [Rensing et Bauer 2001, Levi et van der Poll 2013]. Es folgt eine lokale und systemische Aktivierung des Immunsystems. Diese finden auf humoraler und zellulärer Ebene sowie auf der Ebene der Genregulation durch Aktivierung von Signaltransduktionskaskaden statt [Esmon 2013, Lindemann et al 2007, Levi et van der Poll 2013]. Zu Beginn einer SIRS oder Sepsis überwiegen

die proinflammatorischen Mediatoren, wie die Akute-Phase-Proteine Interleukin-1 und -6 (IL-1, IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) sowie Prostaglandine (Pg) und plättchenaktivierender Faktor (PAF). Die Expression dieser Mediatoren wird durch MHC- (major histocompatibility complex) Rezeptor-besetzte Leukozyten, wie Neutrophile und Monozyten initiiert [Rensing et Bauer 2001]. Darauf werden als sinnvolle Gegenregulation antiinflammatorische Mediatoren, wie IL-4 und IL-10 gebildet, um die Inflammation einzudämmen. Im Rahmen eines septischen Geschehens laufen Proinflammation und Antiinflammation überschießend ab. Es entwickeln sich primär eine Hyperinflammation. Sekundär entsteht eine Immunsuppression, die auch CARS (compensatory anti-inflammatory response syndrome) genannt wird. Erneute Infektionen werden begünstigt und triggern so die Sepsis weiter [Ward et al 2008]. Das Gerinnungssystem ist als Teil der humoralen Ebene im Rahmen der Immunantwort ebenfalls aktiviert. Es kommt zur Mikrothrombenbildung und progredient zur Ischämie der peripheren Organe. Durch die aktivierte Hämostase wird gleichzeitig die Inflammation unterstützt, sodass ein Circulus vitiosus entsteht. Kardiovaskuläre Regulationen sind von der septischen Genese ebenfalls betroffen. Durch Aktivierung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthetase kommt es zur Vasodilatation. Außerdem konnte eine verminderte Sensitivität der arteriellen Kapillaren gegenüber Katecholaminen mit einer nachfolgend erhöhten Permeabilität nachgewiesen werden. Zudem kommt es während einer SIRS oder Sepsis zu einer Endotheldysfunktion, welche mit einer massiv erhöhten Permeabilität einhergeht und als kapilläres Leck bezeichnet wird. Es resultiert eine Flüssigkeitsverschiebung mit intravasalem Volumenmangel. Zusätzlich kommt es während einer Sepsis zur kardialen Dysfunktion mit verringerter kardialer Auswurfleistung. Die Ursache der sogenannten septischen Kardiomyopathie, welche vollständig reversibel ist, wurde bisher nicht geklärt. Es wird ebenfalls eine verminderte Sensitivität auf Katecholamine durch den massiven Einfluss von proinflammatorischen Mediatoren vermutet [Haverkamp et al 2008]. Die Folge ist ein Organversagen durch Störungen der Mikro- und Makrozirkulation bei massivem Volumenmangel mit hypotoner Kreislaufdysregulation und Schock [Rensing et Bauer 2001]. Aufgrund der Zirkulationsstörungen kommt es zu einer vermehrten Bildung von ROS, zu einer Anreicherung von Stoffwechselprodukten bei gleichzeitig fehlendem Abtransport und zur Hypoxie. Folglich entstehen vermehrt Ischämien mit Zellnekrosen und Apoptosen. Die nekrosebedingt freigesetzten Zellbestandteile führen im Sinne eines Circulus vitiosus zur weiteren Inflammation und Gerinnungsaktivierung mit progredienter Ischämie hin zum Multiorganversagen (MOV) und zum Tod des Patienten [vgl. Abb. 2.1] [Engel et al 2007, Rensing et Bauer 2001]. Die vereinfachte Darstellung dieses Circulus vitiosus einer Sepsis durch eine Infektion, wie z.B. die Pneumonie, verursacht, wird in Abb. 2.1 dargestellt.

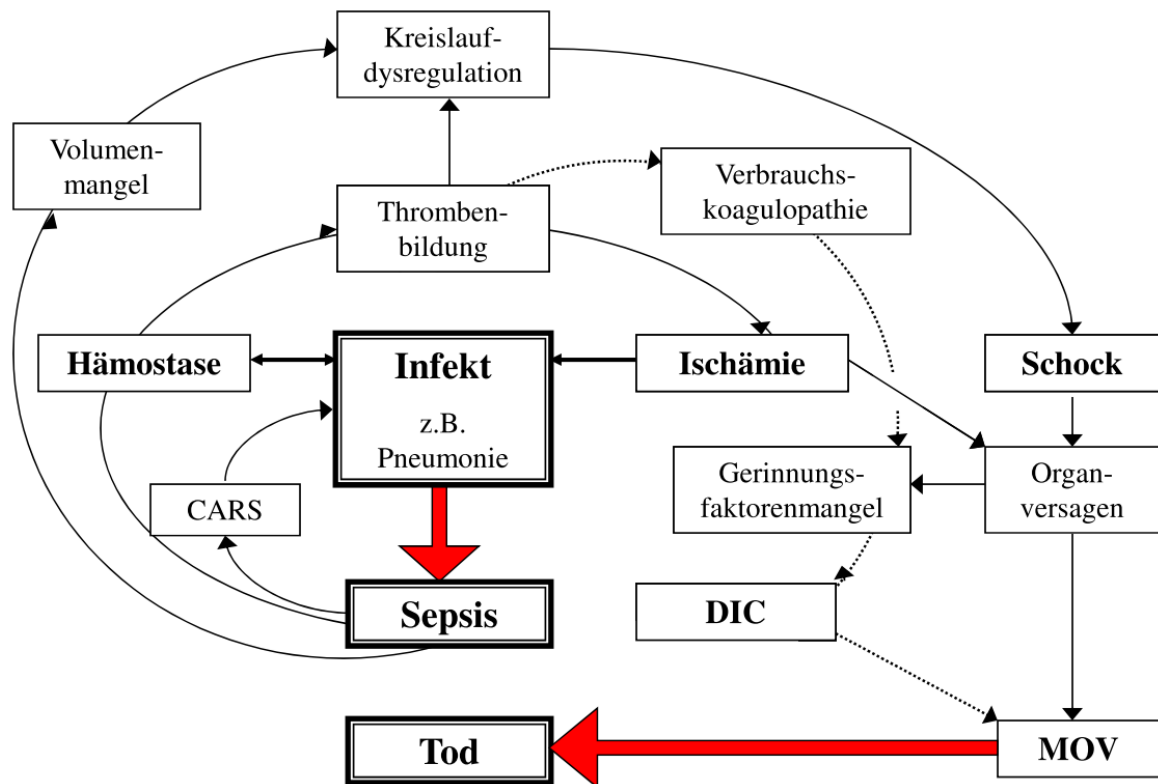


Abb. 2.1 Circulus vitiosus des septischen Geschehens

Dieses Schema zeigt den Verlauf einer Sepsis getriggert durch eine(n) Inflammation/Infekt, wie die Pneumonie. Die pathophysiologischen Reaktionen der Hämostas und Ischämie während einer Sepsis begünstigen wiederkehrend die Aufrechterhaltung einer Inflammation. Es kommt zum relativen Volumenmangel und schließlich zum Kreislaufschock und Multiorganversagen, welche häufig mit dem Tod enden. Zusätzlich ist in diesem Schema das Syndrom der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) dargestellt. Zu den Erläuterungen siehe Kapitel 2.3.3.

2.2.4 Therapiestrategien in der SIRS oder Sepsis

Zur Therapie einer SIRS oder Sepsis gehört die kausale Therapie mit einer vollständigen Sanierung der septischen Infektionsquelle und einer frühesten möglichen antimikrobiellen Therapie direkt nach Diagnosestellung und Abnahme von Blutkulturen. Hinzu kommen supportive Maßnahmen, wie eine hämodynamische Stabilisierung durch Volumensubstitution und einer Therapie mit Inotropika und Vasopressoren, Nierenersatzverfahren sowie Airway-Management und Beatmung bei entsprechendem Organversagen. Die meisten adjunktiven Maßnahmen, wie eine hochdosierte Kortikoidbehandlung und Insulintherapie, werden nach aktueller Studienlage nicht mehr empfohlen. Die Gabe von Immunglobulinen und Selen bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock kann erwogen werden. Weitere supportive Maßnahmen, wie die Thromboseprophylaxe, eine Ulkusprophylaxe, eine Bedarfssedation und -analgesie sowie Gabe von Blutprodukten bei entsprechender Zytopenie, sollten durchgeführt werden. Von einer parenteralen Ernährung bei ausreichender oraler oder enteraler Ernährung sollte abgesehen werden [Reinhart et al 2010]. Zu weiteren Therapiemaßnahmen siehe Reinhart et al 2010.

2.3 Hämostase

2.3.1 Thrombozytenfunktion

Thrombozyten, auch (Blut-) Plättchen genannt, sind kernlose Zellen, die vor allem im Knochenmark aus den Megakaryozyten, den Vorläuferzellen der Thrombozyten hervorgehen. Sie haben eine Lebensdauer von sieben bis zehn Tagen. Die überwiegende Zeit verbringen sie im inaktiven Zustand [Hoffbrand et al 2003].

Die im Folgenden beschriebene Thrombozytenaktivierung wird in Abb. 2.2 vereinfacht dargestellt.

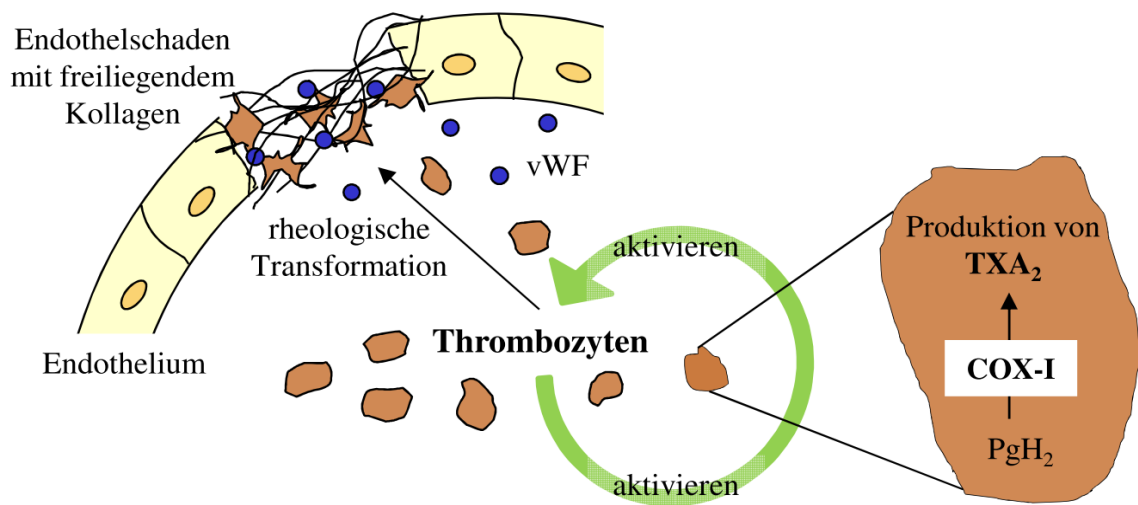


Abb. 2.2 vereinfachte Darstellung der Thrombozytenaktivierung

Durch Schädigungen des Endothels werden Kollagen und vWF exponiert und Thrombozyten aktiviert. Sie werden zusätzlich durch im Blutplasma zirkulierendes freies vWF, Thrombin, ADP und TXA₂ aktiviert. Im Rahmen dieser Plättchenaktivierung wird eine rheologische Transformation initiiert [Katz et al 2011, Ogura et al 2001]. Die scheibchenförmigen Thrombozyten bilden Pseudopodien aus und exprimieren negativ geladene Phospholipide und Adhäsionsproteine an die Zelloberfläche. Diese bewirken eine Adhäsion und Aggregation der Plättchen. Nach der Aktivierung durchlaufen die Blutplättchen drei Stadien. Während des Stadiums der Initiierung kommt es zur vWF-vermittelten Adhäsion der Plättchen an das durch Schädigung exponierte subendothelial gelegene Kollagen des Gefäßendothels und zur Freisetzung der im Thrombozyten befindlichen α - und δ -Granula. Diese beinhalten Mediatoren, wie vWF, Thrombin, Adenosindiphosphat (ADP) und das Arachidonsäurederivat TXA₂. Das TXA₂ stellt einen wichtigen Aktivator der Thrombozyten dar. TXA₂ wird in den Thrombozyten von der COX-I aus PGH₂ synthetisiert und freigesetzt, sodass eine sich selbst verstärkende fortlaufende Aktivierung der Thrombozyten stattfindet. Das Arachidonsäurederivat TXA₂ wird in den Thrombozyten von der Cyclooxygenase I (COX-I) aus Prostaglandin H₂ (PGH₂) synthetisiert [Ogura et al 2001]. Im

Stadium der Extension kommt es durch diese Mediatoren zu einem positiven Feedback-Mechanismus mit Rekrutierung von Thrombozyten aus der Blutbahn und einer sich selbst verstärkenden Aktivierung der Thrombozyten. Das Stadium der Stabilisierung ist durch die Aggregation der Plättchen und eine Fibrinvernetzung gekennzeichnet. Diese Stadien können sich zeitlich überlagern [Heinrich et al 2014, Ogura et al 2001, Pötzsch et al 2009].

2.3.2 Interaktion der Hämostase und Inflammation

Die Hämostase und die Inflammation sind über gemeinsame Mediatoren und Effektorzellen miteinander verknüpft [Esmon 2004, Gear et Camerini 2003]. Die Thrombozyten dienen dem Immunsystem neben den Leukozyten als wichtigste Detektoren für Mikroorganismen. Über „Toll-like-Rezeptoren“ werden die Mikroorganismen erkannt. Daraufhin wird vermehrt $\text{TNF-}\alpha$ freigesetzt und somit die Inflammationskaskade initiiert [Jurk et Kehrel 2010]. Die Hämostase wird durch die Inflammation aktiviert und aufrecht erhalten. Über Entzündungsmediatoren wie Endotoxine und $\text{TNF-}\alpha$ wird u.a. auf Monozyten und Lymphozyten vermehrt Gewebethromboplastin (engl.: tissue factor) exprimiert und dadurch das Gerinnungssystem aktiviert. Ebenso steigert das proinflammatorische Zytokin IL-6 die Thrombozytenzahl im Blut und vermittelt ein erhöhtes Ansprechen auf Thrombin [Esmon 2004, Levi 2004, Rensing et Bauer 2001].

Gleichzeitig wird die Antikoagulation inhibiert. Im Rahmen einer systemischen Inflammation, wie einer SIRS oder Sepsis, konnte neben einer Plättchendysfunktion auch eine Endotheldysfunktion nachgewiesen werden [Katz et al 2011]. Letztere äußert sich dadurch, dass z.B. die Expression von Thrombomodulin, welches Gerinnungsfaktoren inhibiert [Rensing et Bauer 2001], auf den Endothelzellen verringert ist. Ebenso ist die Expression von Protein C-Rezeptoren, welche die antikoagulatorische Wirkung des aktivierten Protein C vermitteln, verringert. Zusätzlich wird die Fibrinolyse durch einen erhöhten Spiegel an Plasminogen Activator Inhibitor (PAI) gehemmt. PAI wird vor allem im Endothel produziert und stellt den Hauptinhibitor der Fibrinolyse dar [Esmon 2004].

Im Rahmen einer systemischen Inflammation überwiegen die prokoagulatorischen Prozesse, während antikoagulatorische und fibrinolytische Prozesse unterdrückt werden.

Die Plättchenaktivierung regt wiederum die Inflammation an. Der von Thrombozyten sezernierte Plättchen-aktivierende Faktor (PAF) aktiviert einerseits selbstverstärkend Thrombozyten. Andererseits wirkt PAF zusätzlich chemotaktisch und führt zur Einwanderung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten [Gear et Camerini 2003, Jurk et Kehrel 2010].

In der Sepsis und im Organversagen wurden vermehrte Plättchen-Leukozyten-Interaktionen nachgewiesen [Esmon 2013, Lindemann et al 2007]. Diese Bindung führt unter anderem zur

Modulation der Genexpression [Setzer et al 2006]. Eine weitere Interaktion entsteht in Folge der raschen Adhäsion der Plättchen an die Endothelzellen. Es bilden sich Mikrothromben an der Gefäßwand, die wiederum erneute Endothelläsionen verursachen können. Es werden Gewebethromboplastin, Kollagen und vWF zur Aktivierung der Gerinnungskaskade freigesetzt, welche zur progredienten Thrombenbildung führen. Diese Thromben verursachen eine Ischämie. Das im mikrovaskulären Bereich verringerte Sauerstoff-Angebot unterstützt eine proinflammatorische Reaktion durch Aktivierung hypoxisensitiver Gene und die direkte Signaltransduktion durch Thrombinrezeptoren [Rensing et Bauer 2001].

Verschiedene Studien konnten Interaktionen zwischen der Hämostase und der Inflammation nachweisen. Als weiteres Beispiel dient die Studie von Esmon 2001. Hier wurde beschrieben, dass die Inhibition zentraler Gerinnungsaktivatoren, wie Faktor VII, Faktor Xa und Thrombin zu einer gedämpften Inflammation führen. Weiterhin zeigte die Inhibition des antikoagulatorisch wirkenden aktivierten Protein C sowohl eine proinflammatorische als auch eine prokoagulatorische Wirkung. Dies zeigt, dass die Hämostase und die Inflammation fest miteinander verknüpft sind, sodass eine Beeinflussung der Hämostase eine Wirkung auf die Inflammation hat und umgekehrt.

2.3.3 Entwicklung einer thrombotischen Mikroangiopathie und disseminierten intravasalen Gerinnung

Durch die sepsisbedingte Plättchen- und Endotheldysfunktion läuft die Hämostase weitestgehend ungehemmt ab. Selbstverstärkende Mechanismen führen im Rahmen einer systemischen Inflammation zum Circulus vitiosus [Esmon et al 1999]. Die vereinfachte Darstellung dieses Circulus vitiosus, getriggert durch eine Inflammation, wie die Pneumonie, wird in Abb. 2.1 abgebildet. Während der massiven Thrombenbildung kommt es initial zu einer Thrombozytopenie und zu einem enormen Verbrauch von Gerinnungsfaktoren, der sogenannten Verbrauchskoagulopathie [Levi et van der Poll 2013]. Die Mikrothromben verursachen neben weiteren Mechanismen eine Progredienz der Zirkulationsstörung, was das Entstehen eines Multiorganversagens begünstigt. Dieses Geschehen wird als thrombotische Mikroangiopathie bezeichnet. Bei sich entwickelnder ischämischer Leberinsuffizienz entsteht durch mangelnde Produktion ein Gerinnungsfaktorenmangel mit anschließend erhöhter Blutungsneigung. Es entwickelt sich das Krankheitsbild der disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC), welches durch Hyperkoagulation und parallel bestehender Blutungsneigung gekennzeichnet ist [Haverkamp et al 2008].

2.4 Bedeutung der Azetylsalizylsäure

2.4.1 Wirkungsweise der Azetylsalizylsäure

Die Azetylsalizylsäure (ASS) gehört zu den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs) und hemmt u.a. die in Thrombozyten und Endothelzellen konstitutiv exprimierte COX-I irreversibel. Diese Wirkungsweise wird vereinfacht in Abb. 2.3 abgebildet.

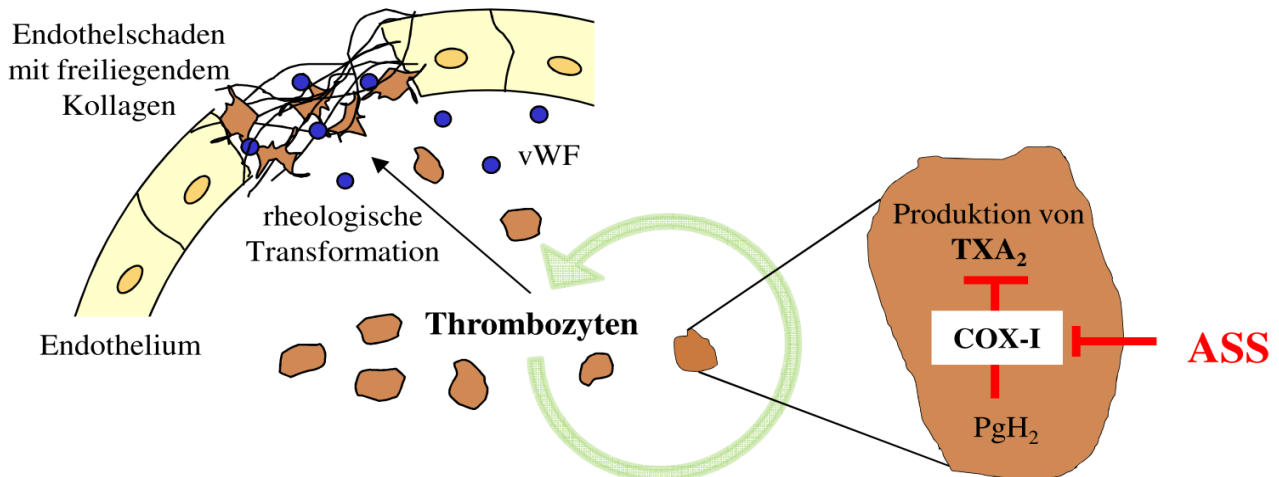


Abb. 2.3 vereinfachte Darstellung der Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS

ASS hemmt die COX-I in Thrombozyten irreversibel, sodass für die Lebensdauer der Thrombozyten keine TXA₂-Produktion stattfindet. Die Plättchen werden nicht mehr selbstverstärkend durch TXA₂ aktiviert.

In den Thrombozyten vermittelt die COX-I die Synthese des TXA₂, welches die Thrombozytenaggregation steigert. Die Wirkung einer low-dose ASS-Therapie liegt bei der irreversiblen Hemmung der COX-I und damit der Hemmung der TXA₂-Synthese. Da Thrombozyten kernlose Zellfragmente sind, können die Enzyme nicht resynthetisiert werden. Es resultiert eine TXA₂-Synthese-Hemmung für die Lebensdauer der Thrombozyten und folglich eine Hemmung der Thrombozytenaggregation [Lüllmann et al 2010]. Für diese Wirkungsweise genügt eine orale Dosis von 75 bis 100 mg /Tag, welche auch low-dose-Therapie genannt wird. Zudem reduziert ASS die inflammatorisch induzierte Endotheldysfunktion und hemmt die Interaktion zwischen dem Endothel und den Plättchen [Chen et al 2014, Husain et al 1998, Kharbanda et al 2002].

2.4.2 Stellung der Therapie mit low-dose Azetylsalizylsäure

Die Indikation zur low-dose Therapie mit ASS besteht bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, zur Sekundärprophylaxe nach akutem Myokardinfarkt (AMI), zur Okklusionsprophylaxe nach Bypass-Operationen und zur Prophylaxe von transitorisch ischämischen Attacken oder Apoplexien [Lüllmann et al 2010]. Patienten mit einer ASS-Therapie sind demnach älter und leiden häufiger unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen [Gross et al 2013, Winning et al 2010]. Weiterhin wurde gezeigt, dass Patienten mit ASS häufiger eine CAP oder eine Sepsis erleiden [Gross et al 2013].

Insbesondere bei Sepsis-Patienten konnten durch ASS Vorteile gezeigt werden. Diese Vorteile waren eine verringerte Mortalität bei SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis [Eisen et al 2012] sowie eine kürzere Beatmungszeit und eine geringere Fallzahl von ARDS [Gross et al 2013]. Die Reduktion der Mortalität von akuten kardiovaskulären Ereignissen ist auch bei Pneumonie-Patienten [Oz et al 2013] und kritisch kranken Patienten gegeben [Eisen et al 2012, Sanchez et al 2012]. Zusätzlich schützt ASS vor Multiorganversagen [Lösche et al 2012, Otto et al 2013]. Trotz Thrombozytenaggregationshemmung hatten Patienten auf einer ITS mit erhöhtem Blutungsrisiko (chirurgische Patienten, Patienten mit akuter Blutung, mit Trauma oder Transfusionspflichtigkeit) keine Nachteile im Behandlungsergebnis [Gross et al 2013, Winning et al 2010]. Es wurde gezeigt, dass die TAH proinflammatorische Zytokine bei Patienten mit Arteriosklerose reduzieren und in die Physiologie der Sepsis-Entstehung eingreifen [Ikonimidis et al 1999, Gross et al 2013].

ASS stellt somit einen kostengünstigen TAH mit Vorteilen bei Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, einer Pneumonie und/oder einer systemischen Inflammation dar.

2.5 Zusammenfassung des aktuellen Kenntnisstandes

Die CAP stellt eine der führenden Ursachen für eine schwere Sepsis dar [Kellum et al 2007] und auch die HAP ist eine der häufigsten Infektionen bei kritisch kranken Patienten [Koulenti et al 2009]. Bisherige adjunktive Medikamente konnten keine eindeutigen Vorteile in der Sepsis erzielen [vgl. Kapitel 2.2.4]. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass ASS einen Behandlungsvorteil sowohl bei Patienten mit Pneumonie als auch bei kritisch kranken Patienten aufweist. Es zeigte sich eine Reduktion sowohl der ITS-Mortalität als auch der Gesamtmortalität [Otto et al 2013, Sossdorf et al 2013, Winning et al 2010]. Ebenso konnten eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer und eine geringere ITS-Notwendigkeit bei Patienten mit ASS-Therapie nachgewiesen werden [Winning et al 2009]. Eine aktuelle Studie von Falcone et al 2015 zeigt bei Patienten mit einer schweren CAP neben einer Prävention von kardiovaskulären Ereignissen auch eine verringerte Mortalität durch eine low-dose-Therapie mit ASS. Wie bereits in Kapitel 2.4.2 beschrieben, konnten in weiteren Studien neben Vorteilen in der Sepsis-Therapie auch Vorteile bei Pneumonie-Patienten gezeigt werden. Da, wie bereits in Kapitel 2.1 erwähnt, das Bevölkerungsalter und folglich die Komorbidität und Pneumonie-Inzidenz in den nächsten Jahren weiter zunehmen werden, erscheint es notwendig, den Krankheitsverlauf einer Pneumonie auch hinsichtlich einer möglichen Sepsis abzuschwächen. ASS ist ein kostengünstiges und seit langem auf dem Markt erprobtes Medikament. Die Azetylsalizylsäure stellt eine mögliche supportive Therapie zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses bei Pneumonie-Patienten mit und ohne Sepsis dar.

3 Ziele der Studie

Sowohl die Pneumonie als auch die Sepsis, die sich in ihrer Genese gegenseitig bedingen können, stellen vor allem in den Industrienationen führende Todesursachen dar. Bisherige Therapien konnten die Mortalität für diese Krankheitsbilder nicht ausreichend senken [vgl. Kapitel 2.1.1 und 2.2.1].

Die Azetylsalizylsäure stellt einen möglichen Therapieansatz zur Behandlung von kritisch kranken Patienten dar. Ein positiver Effekt durch ASS wurde bereits in verschiedenen Studien bestätigt [vgl. Kapitel 2.5].

Als Vorarbeit zu einer späteren Interventionsstudie wurde in dieser retrospektiven Datenanalyse die Wirkung einer Dauermedikation mit low-dose ASS bei Patienten, die wegen einer Pneumonie stationär behandelt wurden, überprüft.

Die vorliegende Studie untersucht einen möglichen Effekt der ASS-Therapie hinsichtlich einer Mortalitätssenkung, einem geringeren Organversagen und einem geringeren Auftreten von Sepsis bei Pneumonie-Patienten.

Die zu überprüfenden Hypothesen dieser Studie lauten:

- Pneumonie-Patienten mit einer low-dose ASS-Medikation zeigen eine geringere Mortalität, entwickeln weniger Organversagen und weniger septische Ereignisse als Patienten ohne ASS-Medikation.
- Pneumonie-Patienten mit einer low-dose ASS-Medikation haben eine kürzere Krankenhaus- und ITS-Aufenthaltsdauer.
- Pneumonie-Patienten mit einer low-dose ASS-Medikation entwickeln weniger arterielle und venöse thrombembolische Komplikationen und keine vermehrten Blutungen.

In der vorgelegten Arbeit wurden Daten von 365 Patienten mit einer Pneumonie, die im Universitätsklinikum Jena stationär behandelt wurden, retrospektiv analysiert.

4 Methoden

4.1 Systematische Übersicht über den Arbeitsprozess

In der folgenden Übersicht sind die wichtigsten Arbeitsschritte dargestellt [s. Abb. 4.1]. Die einzelnen Schritte werden in den nachfolgenden Kapiteln detailliert beschrieben.

Zur Ermittlung der benötigten Patientenzahl wurde eine Fallzahlplanung in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation (IMSID) durchgeführt. Anhand von bereitgestellten Patientenlisten wurde nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien eine eigene Patientenliste erstellt. Anhand dieser Patientenlisten wurde eine Datenbank in dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel® erstellt, welche die Grundlage der Studie darstellt. Während der Dokumentation und der Datenbankerstellung wurden die Patientendaten wiederholt kontrolliert und daraufhin pseudoanonymisiert. Es erfolgte eine stichprobenartige Überarbeitung von 7,5 % des Datensatzes, um die Daten auf Fehlerhaftigkeit zu überprüfen. Die Datenbank wurde in die Statistik-Software SPSS® überführt. Im Anschluss folgte die deskriptive und die statistische Auswertung der Daten sowie die Interpretation der Ergebnisse.

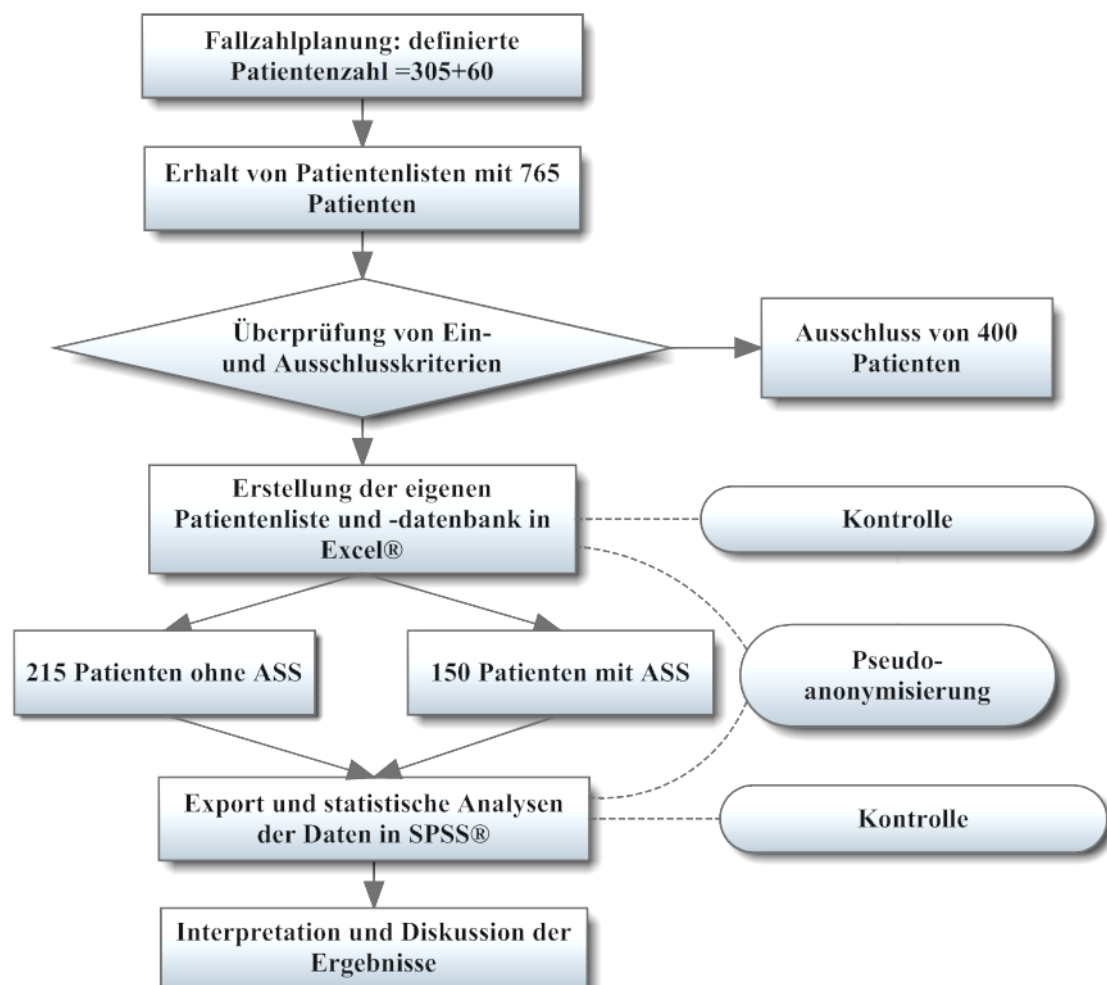


Abb. 4.1 Prozessübersicht

4.2 Erfassung des Patientenkollektivs

4.2.1 Ermittlung der Fallzahl

Die Fallzahl wurde per Poweranalyse ermittelt und mithilfe der Statistik-Software nQuery Advisor 6.0 der Firma STATCON® durchgeführt. Sie stellt den ersten Schritt des Arbeitsprozesses dar [s. Abb. 4.1].

Die Berechnungen beziehen sich auf eine vorangegangene Studie des Jahres 2009 zur Untersuchung eines Einflusses von Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit schwerer Infektion [Winning et al 2009]. Hier wurden 224 CAP-Patienten untersucht, von denen 44 Patienten ASS (20 %) erhielten. Die Inzidenz des Organversagens lag in dieser Studie für Patienten ohne ASS bei 20 % und für Patienten mit ASS bei 7 %. Diese Daten entsprechen den zu erwartenden Ereignissen in der eigenen Studie. Mittels χ^2 -Test für zwei Gruppen wurde bei einer festgelegten Signifikanz $\alpha=0,05$ und einer Power $\beta=80\%$ eine benötigte Patientenzahl von 305 berechnet [vgl. Tab. 4.1].

Tab. 4.1 Poweranalyse zur Ermittlung der Fallzahl

Two group chi2 test of equal proportions (odds ratio=1) (unequal n's)	
Test significance level, α	0,050
1 or 2 sided test?	2
Group 1 proportion, p_1 (Control)	0,200
Group 2 proportion, p_2 (ASA)	0,070
Odds ratio, $y=p_2(1-p_1)/[p_1(1-p_2)]$	0,301
Power (80%)	80
n_1 (75%)	229
n_2 (25%)	77
Ratio: n_2/n_1	0,333
$N=n_1+n_2$	305

Die Poweranalyse wurde in Zusammenarbeit mit dem IMSID im χ^2 -Test für zwei Gruppen bei einem Konfidenzintervall von 95 % durchgeführt. Die Berechnungen beziehen sich auf Untersuchungen einer Studie von 2009 zur Untersuchung eines Einflusses von Thrombozytenaggregationshemmern bei Patienten mit schwerer Infektion [Winning et al 2009]

Es ergab sich eine zu erwartende Anzahl von 50 Patienten mit Organversagen.

Um fehlende Datensätze zu kompensieren und die Zahl der Ereignisse zu erhöhen, wurden zusätzlich 60 Patienten erfasst, sodass die zu erhebende Patientenzahl von 305 auf insgesamt 365 anstieg.

4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das in dieser Studie zu untersuchende Patientenkollektiv mit 365 Fällen des Uniklinikums Jena erfüllt folgende Kriterien:

- Einschlusskriterien: Volljährigkeit und die Krankenhaushauptdiagnose Pneumonie (ICD-10 J18.-)
- Ausschlusskriterien: ein Krankenhausaufenthalt unter vier Tagen, Patientenverlegungen aus einem anderen Krankenhaus, die Diagnose eines Lungenkarzinoms, die Diagnose einer Tuberkulose, eine Schwangerschaft, keine elektronische Hinterlegung der Dokumente im SAP®-Patienten-Daten-Managementsystem und unvollständige Zugriffsmöglichkeiten auf die Patientendaten.

4.2.3 Erstellung der Patientenlisten

Zur Erfassung des Patientenkollektivs wurde eine Pneumonie-Screening-Liste genutzt, welche im Rahmen der Übermittlung von Patientendaten für Studien des Kompetenznetzwerkes für „ambulant erworbene Pneumonien“ CAPNETZ® erstellt wurden. Diese Listen erfassen konsekutiv alle Patienten mit der Krankenhausaufnahmediagnose Pneumonie (ICD-10 J18.-), die in das Uniklinikum Jena aufgenommen wurden. Die konsekutive Erfassung der Patienten gewährleistet die Objektivität der Studiendurchführung. Die Liste wurde über das Zentrum für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene sowie über die Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin bereitgestellt und elektronisch mit dem SAP®-System erstellt und umfasst insgesamt 765 Patientenfälle. Die übermittelte Patientenliste wurde auf, die in Kapitel 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien der eigenen Studie geprüft. Dabei wurden 400 Patienten aufgrund dieser Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen, sodass sich das zu untersuchende Patientenkollektiv ergab. Hieraus wurde eine eigene Patientenliste erstellt und in Excel®-Tabellen überführt. Diese Arbeitsschritte sind in Abb. 4.1 dargestellt. Die Patientendaten konnten erst vollständig erhoben werden, wenn im SAP®-System ein Entlassungsbrief hinterlegt war. Die Patienten waren zum Erhebungszeitpunkt bereits entlassen. Der tatsächliche Zeitraum von der Aufnahme des ersten Patienten bis zur Entlassung des letzten Patienten erstreckt sich vom 15.07.2012 bis zum 10.12.2013. Der zu erfassende Zeitraum ergab sich aus der per Poweranalyse festgelegten Patientenzahl. Erkrankten dieselben Patienten während des Erhebungszeitraumes mehrfach an einer Pneumonie, wurden sie als neuer Erkrankungsfall pseudoanonymisiert und in die Studie eingeschlossen.

4.2.4 Pseudoanonymisierung der Patientendaten

Nach Erstellen und Kontrolle der Datenbank erfolgte die Verschlüsselung der Patientenfälle mithilfe einer fortlaufenden Patienten-Identifikationsnummer. Die anstehenden Analysen wurden ausschließlich über die Patienten-Identifikationsnummer fortgeführt, um eine Pseudoanonymisierung zu gewährleisten [s. Abb. 4.1].

4.3 Definition und Dokumentation der Untersuchungskriterien

4.3.1 Allgemein

Zur Überprüfung der in Kapitel 3 beschriebenen Hypothesen wurden primäre und sekundäre Endpunkte festgelegt. Auf diese Endpunkte wurden die Studienkohorten mit unterschiedlicher ASS-Medikation unter Berücksichtigung von festgelegten Kovariablen überprüft. Zusätzlich wurden aus epidemiologischen Gründen die Pneumonie-Diagnosen erhoben. Diese stellten in den Regressionsanalysen keinen Untersuchungsparameter dar.

Eine Differenzierung der ASS-Medikation erfolgte zwischen keiner und einer prähospitalen Dauermedikation mit ASS (Dauer-ASS). Während der Datenerfassung zeigte sich, dass ein Teil der Patienten aufgrund akuter thrombembolischer Ereignisse eine intrahospitale Erstmedikation mit ASS (Neu-ASS) erhielt. Dieser Patientenanteil (n=34) konnte zusätzlich zur Vermeidung einer möglichen Bias und zur Untersuchung eines möglichen kurzfristigen Effektes durch ASS ebenfalls analysiert werden. Aufgrund des Fallzahlüberschusses von 60 Fällen vermindert sich durch diese separate Analyse die Power der Studie nicht [vgl. Kapitel 4.2.1]. Die ASS-Medikation wird in den Regressionsanalysen im Prinzip der kategorialen Kovariate berücksichtigt.

In der vorgelegten Arbeit wurden die über verschiedene Software verfügbaren Patientendaten erhoben und dokumentiert. Über das SAP®-System wurden die Patientendaten aus den verfügbaren Arztbriefen ermittelt. Zur Verfügung standen außerdem das COPRA®-Patienten-Daten-Managementsystem für die intensivstationären Patienten und die Patienten der Zentralen Notaufnahme (ZNA). Die Patienten einer Intermediate Care Station (IMC) wurden als intensivstationäre Patienten gewertet. Die erhobenen Daten wurden in Excel® als tabellarische Datenbank dokumentiert und nachfolgend in SPSS® überführt. Die Laborwerte (Natrium, Kalium, Kreatinin, Hämatokrit, Leukozyten) wurden in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Informations- und Kommunikationstechnologie eruiert. Es wurde jeweils der Wert des Aufnahmetages aus dem Kommunikationssystem für Laboraufträge und -ergebnisse LAURIS® extrahiert und in patientenbezogenen Excel®-Tabellen elektronisch übermittelt.

Die Daten für vorbestehende/prähospitalen Diagnosen und Therapien wurden den COPRA®-Daten der ZNA entnommen. Akute Komplikationen, intrahospitale Diagnosen und Therapien wurden den genannten Datensystemen entnommen und unabhängig vom Zeitpunkt während des

Klinikaufenthaltes dokumentiert. Die Prävalenz wurde folglich über die gesamte Liegedauer bestimmt. Durch einen Vergleich der Auflistung der Dauermedikation in den COPRA®-Daten der ZNA bei Aufnahme des Patienten und der Medikamentenliste der Entlassungsbriefe konnte bestimmt werden, ob eine prähospital ASS-Dauermedikation oder eine intrahospitale Erstmedikation mit ASS vorlag.

Im Folgenden werden die Endpunkte zur besseren Übersicht fett hervorgehoben.

4.3.2 Definition und Dokumentation der primären Endpunkte

Die primären Endpunkte der Studie waren:

- die **Mortalität** während des Krankenhausaufenthaltes,
- das Auftreten von Organversagen (OV) und zusätzlich die Auswertung eines sogenannten „neuen“ Organversagens in diesem Zeitraum,
- ein septisches Geschehen (SIRS, Sepsis, schwere Sepsis, septischer Schock).

Die **Mortalität** wurde mithilfe der im Arztbrief dokumentierten Entlassungsart bestimmt und wurde in den statistischen Auswertungen als dichotome Variable berücksichtigt.

Das **Organversagen** wurde „allgemein“ mit den im Arztbrief beschriebenen entsprechenden Diagnosen bzw. Therapiemaßnahmen für die jeweiligen Organsysteme (Zentrales Nervensystem, (ZNS), Herz-Kreislauf-System, Lungensystem, Nieren und Leber) dokumentiert. Zusätzlich wurde ein sogenanntes „neues“ Organversagen bewertet. In den qualitativen und quantitativen Analysen werden die einzelnen Organsysteme berücksichtigt. In den Regressionsanalysen wurde ausschließlich das „neue“ OV (OV gesamt) als dichotome Variable berücksichtigt. Beide Dokumentationsweisen werden in Tab. 4.2 vergleichend gegenüber gestellt.

Tab. 4.2 Dokumentationsweise des „allgemeinen“ und „neuen“ Organversagens

Organsystem	„allgemeines“ OV	„neues“ OV
ZNS	jeder Bewusstseinszustand, der nicht „bewusstseinsklar“ entsprach	jeder Bewusstseinszustand, der nicht „bewusstseinsklar“ entsprach, bei gleichzeitiger Diagnose einer chronischen Bewusstseinsstörung, wurde ein „neues“ ZNS-Versagen gewertet, wenn die aktuelle Bewusstseinslage eine höhere Bewusstseinsstörung wie Sopor, Somnolenz, Koma und Nichtansprechbarkeit beschrieb
Herz-Kreislauf	Katecholamingabe	Katecholamingabe, wenn die Diagnose Herzinsuffizienz im Stadium der New York Heart Associations IV (NYHA IV) nicht vorlag
Lungen	maschinellen Beatmung	maschinelle Beatmung, wenn vorklinisch keine Heimrespiratorabhängigkeit und/oder Langzeitsauerstoffversorgung bestand
Nieren	Nierenersatzverfahrens und/oder die Diagnose eines akuten Nierenversagens	Nierenersatzverfahren und/oder die Diagnose eines akuten Nierenversagens, wenn nicht bereits eine vorbestehende Dialysepflicht vorlag
Leber	Leberversagen	Leberversagen
OV gesamt	Auftreten eines OV in mind. einem Organ, wie oben beschrieben	Auftreten eines OV in mind. einem Organ, wie oben beschrieben

Die Diagnosen einer SIRS, **Sepsis** jeder Genese, eine schwere Sepsis und ein septischer Schock wurden den Arztbriefen entnommen. In den qualitativen und quantitativen Analysen werden die einzelnen Diagnosen berücksichtigt. In den Regressionsanalysen werden die Diagnosen Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock als septisches Geschehen (exklusive der Diagnose SIRS) zusammengefasst und als dichotome Variable berücksichtigt. Die Diagnose SIRS wird aufgrund der in Kapitel 2.2.3 beschriebenen abweichenden Pathogenese separat als dichotome Variable in den Regressionsanalysen berücksichtigt.

4.3.3 Definition und Dokumentation der sekundären Endpunkte

Die sekundären Endpunkte der Studie waren:

- die Krankenhaus- und intensivstationäre Aufenthaltsdauer unter Berücksichtigung von Geriatrieaufenthalten gemessen in Tagen,
- das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen und Blutungskomplikationen.

Die **Krankenhausdauer** erfolgte über das Aufnahme- und Entlassungsdatum. Eine nächtliche Aufnahme und morgendliche Entlassung wurde nur als ein Tag gewertet und nicht wie laut Datum als zwei Tage. Die Krankenhausaufenthaltsdauer umfasste die gesamte Behandlungszeit inklusive intensivstationärer Behandlung bis zur Entlassung oder das Versterben des Patienten (Krankenhaus (gesamt)). Eine Behandlung auf einer geriatrischen Station wurde zusätzlich dokumentiert, um eine

Verzerrung der klinisch notwendigen Krankenhausaufenthaltsdauer durch zusätzliche geriatrisch rehabilitative Maßnahmen zu vermeiden. Die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer wurde sowohl inklusive als auch exklusive einer geriatrischen Behandlung berücksichtigt. Die Aufenthaltsdauer auf einer geriatrischen Station wurde von der gesamten Aufenthaltsdauer in Tagen abgezogen, wobei hier ebenfalls eine nächtliche Aufnahme und morgendliche Entlassung nur als ein Tag gewertet wurde (Krankenhaus (exklusive Geriatrie)). Patienten, die ausschließlich auf einer geriatrischen Station behandelt wurden, wurden von der Auswertung dieser Krankenhausaufenthaltsdauer (exklusive Geriatrie) ausgeschlossen. In den statistischen Analysen wird die Krankenhausaufenthaltsdauer im metrischen Skalenniveau berücksichtigt.

Die **ITS-Aufenthaltsdauer** ergab sich aus den Verlegungsdaten des COPRA®-Systems für ITS-Einheiten. Hier wurde ebenfalls eine nächtliche Aufnahme und morgendliche Entlassung nur als ein Tag gewertet und nicht wie laut Datum als zwei Tage. Waren mehrmalige Intensivbetreuungen während eines Behandlungszeitraumes notwendig, wurden diese Aufenthaltstage addiert. Die ITS-Aufenthaltsdauer wurde ausschließlich für Patienten bestimmt, die eine intensivstationäre Versorgung benötigten. In den statistischen Analysen wird die ITS-Aufenthaltsdauer im metrischen Skalenniveau berücksichtigt.

Die **thrombembolischen Komplikationen** und **Blutungskomplikationen** wurden den Arztbriefen und den Pflegedokumentationen des COPRA®-Systems entnommen. Diese wurden in arterielle, venöse und Blutungskomplikationen unterteilt und jeweils als dichotome Variable in der statistischen Auswertung berücksichtigt. Folgende Diagnosen werden den jeweiligen Unterteilungen zugeordnet und als gemeinsame Variable zusammengefasst:

- arterielle Komplikationen: ST-Hebungsinfarkt, Non-ST-Hebungsinfarkt, Apoplex/transitorisch ischämische Attacke (TIA), Infarkte anderer Organe (z.B. Milzinfarkt),
- venöse Komplikationen: venöse Thrombose (z.B. tiefe Beinvenenthrombose), Lungenembolie,
- Blutungen: Hämatom (z.B. nach Punktion), Epistaxis, Hämaturie, Meläna/Hämatemesis, gastrointestinale Blutung, zerebrale Blutung.

4.3.4 Definition und Dokumentation der Kovariablen

Der individuelle Krankheitsverlauf der Patienten bestimmt die Studienendpunkte. Neben der Diagnose einer Pneumonie und der entsprechenden ASS-Medikation beeinflussen weitere Faktoren den Krankheitsverlauf [vgl. Kapitel 2.1.3 und 2.1.4]. Durch diese weiteren Einflussfaktoren (Confounder) können die Studienergebnisse verzerrt werden (Confounding). Um die Validität des Zusammenhangs zwischen einem möglichen ASS-Einfluss und den Studienendpunkten zu

gewährleisten, wurden folgende Parameter festgelegt und in den statistischen Analysen als Kovariablen berücksichtigt. Diese waren:

- das Geschlecht,
- das Alter,
- die Komedikation mit weiteren gerinnungs- und cholesterinbeeinflussenden Medikamenten außer ASS sowie eine vorbestehende Behandlung mit Immunsuppressiva und/oder Antibiotika,
- die prähospitalen Mobilität unter Berücksichtigung der Notwendigkeit von Gehhilfen oder eines ambulanten Pflegedienstes sowie eine vorbestehende notwendige Pflegeheimbetreuung,
- ein vorbestehendes Organversagen,
- ein modifizierter APACHE II Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score),
- wichtige Nebendiagnosen- und Diagnosegruppen.

Das Alter in Jahren wurde den Krankenakten entnommen und als Kovariable in den statistischen Auswertungen im metrischen Skalenniveau berücksichtigt.

Das Geschlecht wurde den Krankenakten entnommen und als dichotome Kovariable in den statistischen Auswertungen berücksichtigt.

Folgende gerinnungs- und cholesterinbeeinflussende Komedikation wurde in den Medikamentenklassen unterteilt dokumentiert und jeweils als dichotome Kovariable in den statistischen Auswertungen berücksichtigt. Zu diesen zählen die Statine, die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAIDs), die Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), die oralen Antikoagulantien (OAK) und die Heparine.

Eine bereits vor der Krankenhausaufnahme bestehende Komedikation mit Immunsuppressiva und/oder Antibiotika wurde ebenfalls dokumentiert. Sie wurden jeweils als dichotome Kovariable in den statistischen Auswertungen berücksichtigt. Eine Differenzierung zwischen den Medikamentenklassen fand nicht statt.

Die prähospitalen Mobilität wurde anhand der physiotherapeutischen Dokumentation und der anamnestischen Beschreibungen bestimmt und in den qualitativen und quantitativen Analysen als Kovariable im Ordinalskalenniveau berücksichtigt. In den Regressionsanalysen wurde die prähospitalen Mobilität im Nominalskalenniveau berücksichtigt.

Eine Unterscheidung der prähospitalen Mobilität erfolgte zwischen:

- uneingeschränkt (kein Hinweis in der Dokumentation auf eine Mobilitätseinschränkung)
- wenig Hilfe (z.B. Dokumentation der Physiotherapie, dass Gehhilfen notwendig sind)
- viel Hilfe (z.B. Dokumentation der Notwendigkeit eines Pflegedienstes, Unfähigkeit Grundbedürfnisse selbstständig auszuführen, wie z.B. sich zu waschen oder zu essen)
- und Bettlägerigkeit (Dokumentation von Bettlägerigkeit in den COPRA®-Daten der ZNA, den Arztbriefen oder der Physiotherapie).

Wurde laut Arztbrief in der Anamnese des Patienten eine prähospitale Pflegeheimbetreuung beschrieben, wurde dies als eigenständige dichotome Kovariable festgehalten und in den statistischen Auswertungen berücksichtigt.

Ein sogenanntes „vorbestehendes“ Organversagen wurde neben den primären Endpunkten eines „allgemeinen“ und „neuen“ OV [vgl. Kapitel 4.3.2] zur Charakterisierung der vorbestehenden Morbidität bestimmt. Die einzelnen Organsysteme wurden in den quantitativen und qualitativen Auswertungen berücksichtigt. In den Regressionsanalysen wurde das „vorbestehende“ Organversagen (OV gesamt) als dichotome Kovariable berücksichtigt. In Tab. 4.3 wird die Dokumentationsweise des „vorbestehenden“ Organversagens dargestellt [vgl. Tab. 4.2].

Tab. 4.3 Dokumentationsweise des „vorbestehenden“ Organversagens

Organsystem	„vorbestehendes“ OV
ZNS	chronische Bewusstseinsstörung (Demenz, subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, Bewusstseinsstörungen bei Zustand nach (Z.n.) Apoplex oder zerebralen Blutungen, alkoholtoxische und hepatische Enzephalopathien)
Herz-Kreislauf	Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV
Lungen	vorbestehende Heimrespirator- oder Langzeitsauerstoffversorgung
Nieren	vorbestehende Dialysepflicht
Leber	wurde nicht bestimmt
OV gesamt	Auftreten eines OV in mind. einem Organ, wie oben beschrieben

Ein modifizierter APACHE II Score wurde auf der Grundlage des evidenzbasierten APACHE II Scores [Chiavone et Sens 2003] zur Bestimmung der Morbidität der Patienten im metrischen Skalenniveau entwickelt. Es wurde für jeden Patienten eine Score-Punktzahl über den gesamten Erhebungszeitraum ermittelt.

Für die Erstellung des Scores [vgl. Tab. 4.4 und Tab. 4.5] waren neben anamnestischen Diagnosen auch die Vitalparameter Körpertemperatur, Herzfrequenz (HF), MAD, Atemfrequenz (AF), Oxygenierung und Bewusstseinszustand notwendig. Diese Vitalparameter wurden den COPRA®-Dokumenten der ZNA oder den Arztbriefen des Aufnahmetages entnommen. Für jeden Patient wurde demnach ein Wert pro Parameter dokumentiert. Für den Bewertungspunkt „Bewusstseinszustand“ wurde die höchst gradige Bewusstseinsveränderung im gesamten Beobachtungsverlauf dokumentiert. Die Laborwerte des Aufnahmetages wurden wie in Kapitel 4.3.1 beschrieben, ermittelt.

Zur Bestimmung der Score-Punktzahl wurden die erhobenen Variablen dem im Erhebungsbogen entsprechenden Wert zugeordnet und summiert [vgl. Tab. 4.4]. Zudem erfolgte eine Bewertung der anamnestischen Angaben unter Berücksichtigung einer notwendigen Operation [vgl. Tab. 4.4 und Tab. 4.5]. Beide Summen wurden addiert und ergaben eine Score-Punktzahl von maximal 55 Punkten.

Die mit der Mortalität assoziierte Punktbewertung des APACHE II Scores [Chiavone et Sens 2003, Knaus et al 1985] wurde in der Interpretation auf den modifizierten APACHE II Scores übertragen und in Tab. 4.6 dargestellt.

Dieser Score wurde in der statistischen Auswertung als Variable im metrischen Skalenniveau berücksichtigt.

Tab. 4.4 Erhebungsbogen des modifizierten APACHE II Scores

Erhobene Variable* am Tag der Aufnahme	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temp. (°C)	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-21,9	≤ 29,9	
MAD (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49	
HF (min ⁻¹)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Atemfrequenz beatmet und nicht beatmet	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oxygenierung (%) (bei masch. Beatmung zusätzlich +1)**					97-100	90-96	85-89	76-84	≤ 75	
Na+ (mmol/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K+ (mmol/l)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5	
Kreatinin (µmol/l) (bei ANV Pkt. verdopp.)**	≥ 309,4	176,7-309,3	176,6-132,6		63-132,5		< 63			
Hämatokrit (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20	
Leukozyten (Gpt/l)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1	
Bewusstseins- zustand*					bewusst- seinsklar	verwirrt, delirant, ver- langsamt	soporös	somnolent	komatös, keine Kom- munikation mgl.	
Alterspunkte	≤ 44 = 0Pkt		45-54 = 2Pkt		55-64 = 3Pkt		65-74 = 5Pkt		≥ 75 = 6Pkt	
									Summe 1 ¹	

Tab. 4.5 Erhebungsbogen des modifizierten APACHE II Scores (Fortsetzung)

Anamnese		
anamnestisch Leberzirrhose/portale Hypertonie	Nein	Ja
anamnestisch NYHA IV	Nein	Ja
prähospitaler Mobilität „viel Hilfe“	Nein	Ja
Langzeit-O ₂ -Therapie, Notwendigkeit eines Heimrespirators, pulmonale Hypertonie	Nein	Ja
chronische Dialyse	Nein	Ja
Immunschwächende Therapie (z.B. Immunsuppression, Chemotherapie, Steroideinnahme)	Nein	Ja
Erkrankung, die mit einer Immunschwäche einhergeht (z.B. Leukämie, Lymphom)	Nein	Ja
Nicht-operierter Patient	bei mind. einem Ja = 5Pkt	
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	bei mind. einem Ja = 5Pkt	
Postoperativer Patient nach Elektiv-OP	bei mind. einem Ja = 2Pkt	
	Summe 2²	
	Summe 1¹	
	Gesamt³	

*Die Variablen entsprechen den Angaben der Patientendokumentationen, wie in Kapitel 4.3.1 und Kapitel 4.3.4 angegeben.

**Diese Parameter entsprechen der Prävalenz des gesamten Krankenhausaufenthaltes.

¹Für Summe eins werden die erhobenen Variablen sowie das Alter in der zugeordneten Punktzahl addiert.

²Für Summe zwei werden die anamnestischen Angaben in Bezug zum Operationszustand des Patienten einer Punktzahl zugeordnet.

³Zur Ermittlung der gesamten Score-Punktzahl werden die Summen eins und zwei addiert.

Tab. 4.6 Auswertung des modifizierten APACHE II Scores

Erreichte Punktzahl	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	> 34
Mortalität	≈ 4 %	≈ 8 %	≈ 15 %	≈ 25 %	≈ 40 %	≈ 55 %	≈ 75 %	≈ 85 %

Die ermittelte Score-Punktzahl entspricht der zu erwartenden Sterberate. Quelle: Chiavone et Sens 2003

Die folgenden Nebendiagnosen und -diagnosegruppen wurden jeweils als dichotome Kovariable in den statistischen Auswertungen berücksichtigt. Diese werden wie zusammengefasst.

Die untersuchten kardiovaskulären Erkrankungen waren: Arteriosklerose, arterielle Hypertonie, Zustand nach (Z.n.) akutem Myokardinfarkt, Z.n. Apoplex/TIA, Herzinsuffizienz geringerer Klassifikation als NYHA IV sowie die Diagnosegruppe „weitere kardiovaskuläre Erkrankungen“ (hier wurden Herzrhythmusstörungen jeder Genese, die periphere arterielle Verschlusskrankheit, eine Herzklappenstenose, eine Herklappeninsuffizienz, Arterienstenose, Aneurysma/ Z.n Aortendissektion, stabile Angina pectoris und ein persistierendes Foramen ovale zusammengefasst).

Folgende pulmonale Diagnosen wurden berücksichtigt: COPD sowie die Diagnosegruppe „weitere pulmonale Erkrankungen“ (hier wurden ein Asthma bronchiale, eine pulmonale Hypertonie/Cor pulmonale, eine Lungenfibrose, Bronchiektasien, ein Z.n. Lungenteilresektion und eine Sarkoidose zusammengefasst).

Folgende gastroenterologische/nephrologische Diagnosen wurden berücksichtigt: Diabetes mellitus Typ II, die Diagnosegruppe „hepatobiliäre Erkrankungen“ (hier wurden eine Hepatomegalie/Fettleber, eine Leberzirrhose, eine Hepatitis jeder Genese, Leberzysten und ein Z.n. Leberteilresektion zusammengefasst), die Diagnosegruppe „nephrologische Erkrankungen“ (hier wurden eine chronische Niereninsuffizienz, Nierenzysten und ein Z.n. Nieren(teil)resektion zusammengefasst). „Rheumatologische und immunologische Erkrankungen“ wurden als gemeinsame Diagnosegruppe berücksichtigt. (Hier wurden ein Diabetes mellitus Typ I, eine Autoimmunhepatitis, eine Vaskulitis/Polyangiitis, ein systemischer Lupus erythematodes, ein Psoriasis vulgaris und rheumatische Erkrankungen anderer Genese zusammengefasst.)

Die Diagnosegruppen einer „aktuellen malignen Erkrankung“, der „Z.n. Karzinom“ sonstiger Genese sowie ein „Z.n. Transplantation“ (hier wurde ein Z.n. (Herz-) Lungentransplantation, ein Z.n. Knochenmarktransplantation, ein Z.n. Lebertransplantation und ein Z.n Nierentransplantation zusammengefasst) wurden jeweils berücksichtigt. Die Diagnosen eines „weiteren Infektes“ mit bekanntem Fokus sowie ein „Z.n. Sepsis“ wurden ebenfalls berücksichtigt.

Folgende neurologisch/psychiatrische Diagnosen wurden berücksichtigt: Demenz inklusive einer Verdachtsdiagnose, die Diagnosegruppe „weitere neurologische Erkrankungen“ (hier wurden eine Multiple Sklerose, eine Epilepsie, ein/e Morbus Parkinson/Parkinson Syndrome, eine subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie, eine chronische Bewusstseinsstörung, Bewegungsstörungen/Paresen, ein Chorea Huntington und die Amyotrophe Lateralsklerose zusammengefasst) und die Diagnosegruppe „psychiatrische Erkrankungen“ (hier wurden eine Depression, ein Z.n. Suizidversuch, eine Alkoholabhängigkeit, eine Angststörung, eine Schizophrenie und eine bipolare Störung zusammengefasst).

4.4 Prüfung der Studie und Qualität der Datendokumentation

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena geprüft und mit der Sitzung vom 23.04.2013 genehmigt.

Zur Gewährung der Qualität der Daten wurden nach wiederholten Kontrollen bereits während der Erstellung der Datenbank stichprobenartig 1215 Patientenparameter überprüft und kontrolliert. Dies entspricht etwa 7,5 % des Datensatzes. Dazu wurden die Arztbriefe und COPRA®-Daten mit den bestehenden Daten verglichen und auf Fehlerhaftigkeit überprüft. Die Patientendaten waren über den Pseudoanonymisierungsschlüssel zurück verfolgbar. Die Fehlerquote lag bei 0,4 %.

4.5 Methodik der statistischen Datenanalyse

4.5.1 Allgemein

Die Datenanalyse befasst sich mit der epidemiologischen Charakterisierung der Studienkohorte sowie der quantitativen und qualitativen Analyse der primären und sekundären Endpunkte [vgl. Kapitel 4.3.2 und 4.3.3] unter Berücksichtigung möglicher Störfaktoren (Confounder), welche als Kovariable vor Studienbeginn festgelegt wurden [vgl. Kapitel 4.3.4].

Für alle Datenanalysen und Diagrammerstellungen wurde IBM® SPSS Statistics 21.0 verwendet.

4.5.2 Quantitative und qualitative Analyse der Parameter

Die Analyse der Kovariablen und Studienendpunkte diene der Charakterisierung der Studienkohorte sowie einer quantitativen und qualitativen Beschreibung der jeweiligen ASS-Gruppen.

Die quantitative Analyse umfasst die tabellarische Darstellung der Häufigkeitsverteilungen der Kovariablen und Studienendpunkte der gesamten Studienpopulation (gesamt) sowie den ASS-bezogenen Gruppen: keine, eine Dauer-ASS- und eine Neu-ASS-Medikation [vgl. Kapitel 4.3.1]. Für Parameter im Nominal- und Ordinalskalenniveau werden die relativen Häufigkeiten angegeben. Für Parameter im metrischen Skalenniveau erfolgt die Angabe des Medians sowie der Interquartilsabstände (IQR). Die qualitative Analyse umfasst die Anwendung statistischer Verfahren zur Prüfung der untersuchten Parameter auf Unabhängigkeit. Dabei wurden die Kovariablen für die Patientenfälle jeweils der Dauer-ASS- bzw. Neu-ASS-Gruppe separat auf Signifikanz gegenüber der Gruppe ohne ASS geprüft. Für Kovariable im nominalen Skalenniveau wurde der χ^2 -Test nach Pearson angewendet. Für Parameter im metrischen Skalenniveau wurde dazu der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Gemeinsam mit der quantitativen Darstellung erfolgt die tabellarische Darstellung des Signifikanzwertes p jeweils der Gruppe ohne ASS versus der Gruppe mit Dauer- bzw. der Gruppe mit Neu-ASS-Medikation.

4.5.3 Statistische Analysen der Endpunkte

Die statistischen Auswertungen der primären und sekundären Endpunkte umfasst die quantitativen und qualitativen Analysen, wie in Kapitel 4.5.2 beschrieben. Zudem wurden Regressionsanalysen zur Untersuchung der Beziehung zwischen den abhängigen (Ziel-) Variablen, welche den Studienendpunkten entsprechen [vgl. Kapitel 4.3.2 und Kapitel 4.3.3], und den gleichzeitig auftretenden unabhängigen Variablen (Kovariablen) durchgeführt [vgl. Kapitel 4.3.4].

Um die maximale Anzahl der Kovariablen nicht zu überschreiten, wurden den Regressionsanalysen für alle Nebendiagnosen und -gruppen, wie in Kapitel 4.3.4 beschrieben, Chi²-Tests nach Pearson vorgeschaltet. Eine Aufnahme in die Regressionsanalyse erfolgte für den jeweiligen Faktor, wenn der Signifikanzwert $p > 0,15$ entsprach. Entsprechende Vermerke befinden sich in den folgenden Kapiteln.

Da die Analyse der ITS-Aufenthaltsdauer ausschließlich für ITS-Patienten durchgeführt wurde, war die Zahl der maximalen Kovariablen geringer. Deshalb wurden hier für sämtliche Kovariablen im nominalen Skalenniveau Chi²-Tests nach Pearson und für Kovariablen im metrischen Skalenniveau Mann-Whitney-U-Tests vorgeschaltet. Eine Aufnahme in die Regressionsanalyse erfolgte für den jeweiligen Faktor, wenn der Signifikanzwert $p > 0,15$ entsprach. Entsprechende Vermerke befinden sich in den folgenden Kapiteln.

Zur Vermeidung einer Verfälschung der Ergebnisse durch korrelierende Confounder wurden die korrelierenden Parameter von der Regressionsanalyse ausgeschlossen und separat mittels Chi²-Tests nach Pearson auf Signifikanz geprüft. Entsprechende Hinweise auf eliminierte Kovariablen befinden sich im Text.

Für die Endpunkte in einem nominalen Skalenniveau (Mortalität, Organversagen, septisches Geschehen, thrombembolische und Blutungskomplikationen), welche den abhängigen Zielvariablen entsprachen, wurden die Quotenverhältnisse (Odds Ratios), als Maß für die Stärke des Zusammenhangs, auf die Kovariablen adjustiert bestimmt. Das statistische Verfahren der Wahl ist hierbei die multivariate binär logistische Regression. Die in Kapitel 4.3.4 aufgelisteten Kovariablen und in den Vortests ausgewählten Nebendiagnosen und -gruppen wurden in diesem Modell unter rückwärts bedingten schrittweisen Ausschlussverfahren als unabhängige Kovariate berücksichtigt. Es wurde ein Signifikanzniveau α von 0,05 festgelegt. Die Kovariablen im Ordinalskalenniveau wurden in der binär logistischen Regression im Prinzip der kategorialen Kovariate berücksichtigt. Durch das Prinzip der kategorialen Kovariate konnte ein Ordinalskalenniveau nicht beibehalten werden, sodass in der Regressionsanalyse die Degradierung auf das Nominalskalenniveau erfolgte.

Die Kovariablen im metrischen Skalenniveau konnten in diesem Skalenniveau berücksichtigt werden.

In den Tabellen werden die Odds Ratios (ORs) mit dem zu erwartenden 95% Konfidenzintervall (95 % KI) und der Signifikanzwert p jeweils für die Dauer- und Neu-ASS-Gruppe gegenüber der Gruppe ohne ASS sowie die weiteren unabhängigen Variablen mit Signifikanz oder einem nicht signifikanten Trend angegeben. Auf die tabellarische Angabe der nicht signifikanten Kovariablen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet.

Für die gesamte Krankenhaus- und ITS-Aufenthaltsdauer, welche den abhängigen Zielvariablen im metrischen Skalenniveau entsprachen, wurden die Hazard Ratios (HRs) als Maß für die Stärke des Zusammenhangs bestimmt. Das statistische Verfahren der Wahl war hierbei die multivariate Cox-Regression. Die in Kapitel 4.3.4 aufgelisteten Kovariablen wurden in diesem Modell unter dem rückwärts bedingten schrittweisen Ausschlussverfahren als unabhängige Kovariate berücksichtigt. Es wurde ein Signifikanzniveau α von 0,05 festgelegt. Die Kovariablen im Ordinalskalenniveau wurden in der Cox-Regression im Prinzip der kategorialen Kovariate berücksichtigt. Durch das Prinzip der kategorialen Kovariate konnte ein Ordinalskalenniveau nicht beibehalten werden, sodass auch in der Cox-Regressionsanalyse die Degradierung auf das Nominalskalenniveau erfolgte. Kovariablen im metrischen Skalenniveau wurden in diesem Skalenniveau berücksichtigt. Das definierte Ereignis lautete „Entlassung“, sodass verstorbene Patienten in der Cox-Regressionsanalyse nicht berücksichtigt und via Filterfunktion ausgeschlossen wurden. Alle nicht verstorbenen Patienten wurden „entlassen“ und in der Cox-Regression berücksichtigt. Durch Ausschluss der verstorbenen Patienten wird die Verzerrung der jeweiligen Aufenthaltsdauer vermieden. In den Tabellen werden die HRs mit dem zu erwartenden 95% Konfidenzintervall sowie der p -Wert der Dauer- und Neu-ASS-Gruppe jeweils gegenüber der Gruppe ohne ASS und die weiteren signifikanten unabhängigen Variablen oder unabhängige Variable mit Trend angegeben. Auf die tabellarische Angabe der nicht signifikanten Kovariablen wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit verzichtet. Da für die Analyse der ITS-Aufenthaltsdauer ausschließlich für ITS-Patienten durchgeführt wurde, erfolgte aufgrund der geringeren Fallzahl die bereits oben beschriebenen Vortests für sämtliche Kovariablen. So wurde die maximale Zahl der Kovariablen nicht überschritten.

Die Wahrscheinlichkeit der gesamten Krankenhaus- und ITS-Aufenthaltsdauern konnte mit Hilfe der multivariaten Cox-Regression bei Mittelwert der Kovariaten graphisch als Überlebensfunktion dargestellt werden. Die dargestellten Schichten entsprechen den Patientengruppen mit der jeweiligen ASS-Medikation.

4.5.4 Missing Data Verfahren für lückenhaften Datensatz des modifizierten APACHE II Scores

Um einen lückenhaften Datensatz des modifizierten APACHE II Scores durch nicht dokumentierte Vitalparameter und Laborwerte und somit eine Verzerrung der Informationen zu vermeiden, wurde das Missing Data System der multiplen Imputation im Modell der linearen Regression in fünf Iterationsschritten eingesetzt. Zur Berechnung des mod. APACHE II Scores wurde die fünfte Iteration als Beispiel genutzt.

5 Ergebnisse

5.1 Quantitative und qualitative Analysen der Kovariablen

5.1.1 Häufigkeitsverteilung der ASS-Medikation

Die folgende Tab. 5.1 stellt die Häufigkeitsverteilung der ASS-Medikation in der gesamten Studienpopulation dar.

Tab. 5.1 Häufigkeitsverteilung der ASS-Medikation

ASS-Medikation	Patientenanzahl (absolut)	Patientenanzahl (relativ) in %
ohne	215	58,9
Dauer	116	31,8
Neu	34	9,3
gesamt	365	100

In den nachfolgenden Kapiteln werden die in Kapitel 4.3.4 aufgeführten Kovariablen, die als mögliche Confounder berücksichtigt wurden, in Bezug auf diese ASS-Gruppen-Unterteilung quantitativ und qualitativ analysiert. Die Analysen wurden, wie in Kapitel 4.5.2 beschrieben, durchgeführt und dargestellt.

5.1.2 Epidemiologische Charakterisierung des Studienkollektivs

Tab. 5.2 Häufigkeitsverteilung des Geschlechts der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

Geschlecht	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
männlich	57,3	53,5	63,8	58,8	0,071	0,562

* χ^2 -Test nach Pearson

Wie Tab. 5.2 darstellt, zeigte sich im Vergleich der Gruppe ohne ASS zur Gruppe mit Dauer-ASS ein nicht signifikanter Trend zu einem erhöhten Anteil an Männern. Für die Gruppe mit Neu-ASS-Medikation zeigten sich keine Unterschiede. In der gesamten Studienpopulation waren mit einem Anteil von etwa 57 % mehr Männer als Frauen vertreten, was sich in allen ASS-Gruppen widerspiegelt. Prozentual nahmen mehr Männer als Frauen ASS ein.

Tab. 5.3 Häufigkeitsverteilung des Alters der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

Alter	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Alter in	Jahren	Jahren	Jahren	Jahren	p	p
Median	77	74	80	79	<0,001	0,014
IQR (25-75%)	(67,5-84)	(60-81)	(73,25-86)	(72,5-83,5)		

*Mann-Whitney-U-Test

Wie Tab. 5.3 zeigt, waren sowohl die Dauer-ASS-Gruppe als auch die Neu-ASS-Gruppe mit im Median fünf bis sechs Jahren signifikant älter als die Patientengruppe ohne ASS. Das entspricht einem Patientenanteil von über 75-Jährigen von 49,3 % in der Gruppe ohne ASS, in der Gruppe mit Dauer-ASS von 73,3 % und in der Gruppe mit Neu-ASS von 70,6 %. Die Altersspanne der gesamten Studienpopulation erstreckte sich von 18 bis 102 Jahren.

5.1.3 Quantitative und qualitative Analysen der Komedikamente

Tab. 5.4 Häufigkeitsverteilung der gerinnungs- und cholesterinbeeinflussenden Komedikation der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

Komedikation	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
Statine	32,6	18,6	50	61,8	<0,001	<0,001
NSAIDs	31,5	32,6	29,3	32,4	0,544	0,981
TAH	14,5	7	20,7	41,2	<0,001	<0,001
OAK	21,6	26,5	7,8	38,2	<0,001	0,158
Heparine	52,9	47,9	56	73,5	0,158	0,005

*Chi²-Test nach Pearson

Wie Tab. 5.4 zeigt, konnten sowohl für die Dauer-ASS- als auch für die Neu-ASS-Gruppe eine signifikant häufigere Medikation mit Statinen und TAH gezeigt werden. Orale Antikoagulantien wurden in der Dauer-ASS-Gruppe und Heparine in der Neu-Gruppe signifikant häufiger eingesetzt. Die weiteren gerinnungs- und cholesterinbeeinflussenden Komedikamente zeigten keine Unterschiede zwischen den ASS-Gruppen. Es wurden insgesamt 81,1 % der gesamten Studienpopulation mit mindestens einem dieser Medikamente während des Krankenhausaufenthaltes behandelt. 14 % der Patienten wurden weder mit ASS noch mit anderen Gerinnungshemmern, NSAIDs oder Statinen behandelt. 4,9 % der Patienten erhielten neben ASS keine dieser Komedikamente.

Neben ASS- und gerinnungsbeeinflussenden Medikamenten wurde auch die vorklinische Behandlung mit Antibiotika und/oder Immunsuppressiva untersucht.

Tab. 5.5 Häufigkeitsverteilung der Komedikation mit Antibiotika und Immunsuppressiva der gesamten Studienpopulation und der ASS- Gruppen

Komedikation	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
Antibiotika	20,9	22,3	19,8	14,7	0,597	0,313
Immunsuppressiva	13,4	14,4	12,1	11,8	0,552	0,679

* χ^2 -Test nach Pearson

Wie in Tab. 5.5 dargestellt, zeigten sich zwischen den ASS-Gruppen hinsichtlich einer vorklinischen Antibiotika- und Immunsuppressionsbehandlung keine Unterschiede.

5.1.4 Quantitative und qualitative Analysen der Komorbidität

Zur Beurteilung der Komorbidität der Patienten wurden die prähospitaler Mobilität, eine vorbestehende Pflegeheimbetreuung, ein vorbestehendes Organversagen, der modifizierte APACHE II Score sowie die Nebendiagnosen und Diagnosegruppen betrachtet.

Tab. 5.6 Häufigkeitsverteilung der prähospitalen Mobilität und Heimbetreuung der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

prähospitaler Mobilität und Pflegeheimbetreuung	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
prähospitaler Mobilität						
uneingeschränkt	35,6	42,8	23,8	32,4	<0,001	0,251
wenig Hilfe	31,8	22,8	35,3	38,2	0,222	0,267
viel Hilfe	21,6	14,9	33,6	23,5	<0,001	0,202
bettlägerig	11	13,5	7,8	5,9	0,119	0,212
Pflegeheimbetreuung	22,2	20,5	26,7	17,6	0,194	0,703

* χ^2 -Test nach Pearson

Wie in Tab. 5.6 dargestellt, zeigte sich eine signifikant seltenere uneingeschränkte Mobilität und eine signifikant häufigere Notwendigkeit von „viel Hilfe“ in der Dauer-ASS-Gruppe im Vergleich mit der Gruppe ohne ASS. Die Patienten mit Neu-ASS-Medikation zeigten keine Unterschiede im Vergleich zur Gruppe ohne ASS. Eine vorbestehende Pflegeheimbetreuung wies ebenfalls keine Unterschiede zwischen den ASS-Gruppen auf. Etwa zwei Drittel der untersuchten Patienten wiesen

eine eingeschränkte prähospitale Mobilität auf und jeder Fünfte wurde vorstationär in einem Pflegeheim betreut.

Die Tab. 5.7 gibt eine Übersicht über die entsprechenden Organsysteme des „vorbestehenden“ Organversagens [vgl. Kapitel 4.3.4], wobei Mehrfachnennungen zu berücksichtigen sind.

Tab. 5.7 Häufigkeitsverteilung eines „vorbestehenden“ Organversagens der gesamten Studienpopulation und der ASS- Gruppen

„vorbestehendes“ OV	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
ZNS	20,3	17,7	28,4	8,8	0,023	0,196
Herz	3,3	3,3	1,7	8,8	0,414	0,124
Lunge	6,6	6,5	6,9	5,9	0,893	0,889
Niere	3,6	3,3	4,3	2,9	0,624	0,923
OV gesamt	31	28,4	37,9	23,5	0,075	0,558

* χ^2 -Test nach Pearson

Wie in Tab. 5.7 dargestellt, zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten eines „vorbestehenden“ ZNS-Versagens in der Dauer-ASS-Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne ASS. Das „vorbestehende“ ZNS-Versagen wurde in der gesamten Studienpopulation am häufigsten festgestellt. Die weiteren definierten Organsysteme des „vorbestehenden“ Organversagens zeigten keine Unterschiede zwischen den ASS-Gruppen. In der Zeile „gesamt“ wurden die Mehrfachnennungen berücksichtigt. Patienten mit Dauer-ASS zeigten hier einen Trend zu häufigerem vorbestehenden Organversagen im Vergleich zur Gruppe ohne ASS. Die Neu-ASS-Gruppe zeigte im Vergleich zur Gruppe ohne ASS keinen signifikanten Unterschied.

Der modifizierte APACHE II Score dient der Darstellung der Gesamtmorbidität und reflektiert die zu erwartende Sterberate [vgl. Kapitel 4.3.4].

Tab. 5.8 Punkteverteilung des modifizierten APACHE II Scores der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

mod. APACHE II	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
	Punkte	Punkte	Punkte	Punkte	p	p
Median	12	12	14	13	0,001	0,075
IQR (25-75%)	(9-16)	(9-16)	(11-17)	(12-17)		

*Mann-Whitney-U-Test

Wie in Tab 6.8 dargestellt, erreichten die Patienten der Dauer-ASS-Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne ASS eine signifikant höhere Score-Punktzahl, waren also signifikant morbider als

Patienten ohne ASS. Die Patienten der Neu-ASS-Gruppe zeigten zur Vergleichsgruppe ohne ASS einen nicht signifikanten Trend zu einer höheren Score-Punktzahl.

Mit einer erreichten Score-Punktzahl von 12 bis 14 lag die zu erwartende Sterberate bei etwa 15 % [vgl. Tab. 4.6]. Der Patientenanteil mit über 14 Score-Punkten und damit einer zu erwartenden Sterberate von etwa 25 %, betrug in der Gruppe ohne ASS bei 33,5 %, in der Gruppe mit Dauer-ASS-Medikation bei 44 % und in der Gruppe mit Neu-ASS-Medikation bei 38,2 %.

Tab. 5.9 Häufigkeitsverteilung der Nebendiagnosen und Diagnosegruppen der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

Nebendiagnosen	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
kardiovask. Diagnosen						
Arteriosklerose	48,8	39,5	61,2	64,7	<0,001	0,006
arterielle Hypertonie	71	61,9	81,9	91,2	<0,001	0,001
Z.n. Myokardinfarkt	14,2	6	31	8,8	<0,001	0,539
Z.n. Apoplex/TIA	18,4	11,6	27,6	29,4	<0,001	0,006
Herzinsuffizienz	32,3	28,8	37,9	35,3	0,91	0,444
„weitere kardiovask. Erkr.“	57,8	48,8	67,2	82,4	0,001	<0,001
pulmonale Diagnosen						
COPD	19,2	15,8	25	20,6	0,42	0,485
„weitere pulmonale Erkr.“	30,7	28,4	34,5	32,4	0,911	0,583
gastroenterologische/ nephrologische Diagn.						
Diabetes mellitus II	41,1	34,9	55,2	32,4	<0,001	0,773
hepatobiliäre Erkrankungen	15,6	18,6	12,1	8,8	0,125	0,161
nephrologische Erkrankungen	35,9	28,8	49,1	35,3	<0,001	0,444
rheum./immunolog. Diagn.	8,8	9,8	8,6	2,9	0,733	0,193
 maligne Erkrankungen						
aktuelle maligne Erkr.	9,3	10,2	7,8	8,8	0,461	0,799
Z.n. maligner. Erkr.	14,8	14,8	13,8	17,6	0,788	0,677
Z.n. Transplantation	3,8	3,7	3,4	5,9	0,899	0,551
Infektionen						
weiterer bekannter Fokus	23,8	20,9	28,4	26,5	0,124	0,466
Z.n. Sepsis	5,8	7	5,2	0	0,521	0,112
neurologische Diagnosen						
Demenz	17	15,8	21,6	8,8	0,193	0,287
weitere neurolog. Erkr.	35,6	30,7	44,8	35,3	0,01	0,591
psychiatrische Erkr.	13,4	12,6	17,2	5,9	0,244	0,259

* χ^2 -Test nach Pearson

Wie Tab. 5.9 zeigt, traten in der Dauer-ASS-Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne ASS folgende Nebendiagnosen signifikant häufiger auf: Arteriosklerose, arterielle Hypertonie, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Apoplex, „weitere kardiovaskuläre Erkrankungen“, COPD, Diabetes mellitus Typ II, renale Erkrankungen und neurologische Erkrankungen.

In der Neu-ASS-Gruppe traten gegenüber der Gruppe ohne ASS folgende Nebendiagnosen signifikant häufiger auf: Arteriosklerose, arterielle Hypertonie, „weitere kardiovaskuläre Erkrankungen“ und ein Z.n. Apoplex. Bei den weiteren Nebendiagnosen zeigten sich zwischen den ASS-Gruppen keine Unterschiede.

Die kardiovaskulären Erkrankungen gehörten insgesamt zu den häufigsten Nebendiagnosen der gesamten Studienpopulation. Dabei war die arterielle Hypertonie die häufigste Nebendiagnose. Darauf folgten sogenannte „weitere kardiovaskuläre Erkrankungen“, die Arteriosklerose und die Diagnose eines Diabetes mellitus II.

5.2 Statistische Analysen des Einflusses von ASS auf die Studienendpunkte

5.2.1 Einfluss der ASS-Medikation auf die primären Endpunkte

Nachdem die Studienpopulation ausführlich beschrieben wurde, folgt die quantitative und qualitative Analyse der primären Endpunkte, wie in Kapitel 4.5.2 beschrieben. Zudem erfolgten weitere statistische Analysen [vgl. Kapitel 4.5.3] bezüglich eines Einflusses der ASS-Medikation auf die Studienendpunkte unter Berücksichtigung, der in Kapitel 4.3.4 beschriebenen, mögliche Confounder. In den folgenden Absätzen werden die Analysen der Mortalität, des septischen Geschehens und des Organversagens dargestellt [vgl. Kapitel 4.3.2].

In den nachfolgenden Tabellen Tab. 5.10 und Tab. 5.11 werden die Analysen des primären Endpunktes **Mortalität** dargestellt.

Tab. 5.10 Häufigkeitsverteilung der Mortalität der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

Mortalität	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
verstorben	11,8	10,7	13,8	11,8	0,405	0,852

* χ^2 -Test nach Pearson

Wie Tab. 5.10 zeigt, gab es zwischen den ASS-Untergruppen keine Unterschiede. Die Mortalität lag für alle ASS-Gruppen bei etwa 11,8 %. Im Hinblick auf den modifizierten APACHE II Score entsprach diese Mortalitätsrate etwa der zu erwartenden Rate von ca. 15 % [vgl. Kapitel 4.3.4].

Die statistische Analyse eines Einflusses der ASS-Medikation auf die Mortalität unter Berücksichtigung der möglichen Confounder fand im Modell der binär logistischen Regression im rückwärts bedingten schrittweisen Ausschlussverfahren (bei KI 95 %) statt [vgl. Kapitel 4.5.3]. Die unabhängigen Variablen ASS-Medikation und prähospitaler Mobilität wurden im Prinzip der kategorialen Kovariate berücksichtigt. Die Nebendiagnosen Z.n. Apoplex/TIA und „psychiatrische

Erkrankungen“ wurden als Kovariablen in die Regressionsanalyse aufgenommen, da sie in den Vortests einen Signifikanzwert $p < 0,15$ aufwiesen [vgl. Kapitel 4.5.3]. Es trat keine Korrelation zwischen den Kovariablen auf. Die unabhängigen Variablen (Regressoren) mit Signifikanz oder einem nicht signifikantem Trend werden in Tab. 5.11 dargestellt.

Tab. 5.11 Einfluss der ASS-Medikation auf die Mortalität sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression

Mortalität		Einfluss und Signifikanz*		
Variable	OR	95% KI	p	
Dauer-ASS	0,918	0,365-2,309	0,855	
Neu-ASS	1,127	0,274-4,638	0,869	
Geschlecht (männlich)	2,84	1,264-6,376	0,011	
Alter	1,03	1,03-0,996	0,084	
Statine	0,265	0,109-0,643	0,003	
prähospitaler Mobilität („wenig Hilfe“)	5,494	1,461-20,657	0,012	
prähospitaler Mobilität („viel Hilfe“)	4,37	1,091-17,509	0,037	
mod. APACHE II Score	1,193	1,099-1,295	<0,001	
psychiatrische Erkrankungen	0,215	0,046-1,012	0,052	

**In das Modell der binär logistischen Regression wurden neben der ASS-Medikation, Alter und Geschlecht auch Angaben zur Mobilität/Heimbetreuung der Patienten, einem vorbestehenden Organversagen, einem modifizierten APACHE II Score, der Komedikation, wie in Kapitel 4.3.4 aufgeführt sowie die Nebendiagnosen/-gruppen Z.n. Apoplex/TIA und "psychiatrische Erkrankungen" als unabhängige Variable eingeschlossen. ORs sind außer für die ASS-Medikation nur für Variablen mit einem signifikanten Einfluss/ nicht signifikantem Einfluss mit Trend auf die Mortalität angegeben. Sowohl die Dauer-ASS- als auch die Neu-ASS-Medikation wurden in Schritt zwei von 11 eliminiert. Die Angaben entsprechen den Ergebnissen aus Schritt eins.*

Wie in Tab. 5.11 dargestellt, zeigte eine ASS-Medikation auch in der Regressionsanalyse keinen Einfluss auf die Mortalität.

Signifikante Einflussfaktoren waren das männliche Geschlecht, welches im Vergleich zum weiblichen Geschlecht ein 2,8-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwies. Eine Medikation mit Statinen wies signifikante Vorteile durch ein 0,27-faches Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne diese Medikation auf. Patienten mit Statinen wiesen demnach weniger als ein Drittel der Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne diese Medikation auf. Einen Trend zu einem Anstieg des Mortalitätsrisikos um 3 % zeigte die Erhöhung des Alters um ein Lebensjahr. Eine mittlere eingeschränkte prähospitaler Mobilität („wenig" und „viel Hilfe“) zeigte ein 4,4- bis 5,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit einer uneingeschränkten prähospitalen Mobilität. Der modifizierte APACHE II Score zeigte eine Zunahme des Mortalitätsrisikos um das 1,2-Fache bei Zunahme der Score-Punktzahl um eins. Die

Diagnosegruppe „psychiatrische Erkrankungen“ [vgl. Kapitel 4.3.4] zeigte einen Trend zu einer Reduktion der Mortalitätsrate. Das Mortalitätsrisiko entsprach dem 0,2-Fachen und damit einem Fünftel der Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne „psychiatrische Erkrankungen“. Die weiteren Regressoren, wie ein vorbestehendes Organversagen, weitere Komedikamente, Nebendiagnosen und Diagnosegruppen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität.

In den nachfolgenden Tabellen Tab. 5.12 und Tab. 5.13 werden die qualitativen und quantitativen Analysen des primären Endpunktes Organversagen dargestellt [vgl. Kapitel 4.5.3].

Tab. 5.12 Häufigkeitsverteilung des sogenannten „allgemeinen“ Organversagens der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

„allgemeines“ OV	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
ZNS	40,3	33	51,7	47,1	0,001	0,111
Herz	16,7	13,5	20,7	23,5	0,088	0,126
Lunge	9	9,8	6,9	11,8	0,378	0,719
Niere	13,7	11,2	19	11,8	0,05	0,918
Leber	0,5	0,01	0	0	0,297	0,572
OV gesamt	51,5	44,2	63,8	55,9	0,001	0,203

* χ^2 -Test nach Pearson

Wie in Tab. 5.12 dargestellt, zeigten Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation eine signifikant höhere Inzidenz eines „allgemeinen“ Organversagens (OV gesamt) im Vergleich zu Patienten ohne ASS. Eine Medikation mit Neu-ASS zeigte im Vergleich zu Patienten ohne ASS keinen Einfluss auf die Inzidenz des „allgemeinen“ Organversagens. In der Gruppe mit Dauer-ASS-Medikation trat ein OV des ZNS signifikant häufiger auf, ein „Herz- und Nierenversagen“ zeigte jeweils einen Trend zu einer erhöhten Inzidenz.

Ein sogenanntes „neues“ **Organversagen** [vgl. Kapitel 4.3.3] wurde für alle Patienten bestimmt.

Tab. 5.13 Häufigkeitsverteilung des sogenannten „neuen“ Organversagens der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

„neues“ OV	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
ZNS	23,6	18,1	29,3	38,2	0,019	0,007
Herz	16,2	13	20,7	20,6	0,067	0,238
Lunge	7,4	7,4	6,9	8,8	0,855	0,778
Niere	10,1	7,9	14,7	8,8	0,054	0,855
Leber	0,5	0,01	0	0	0,297	0,572
OV gesamt	41,1	35,3	50	47,1	0,01	0,189

**Chi²-Test nach Pearson*

Wie in Tab. 5.13 dargestellt, zeigten die Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation im Vergleich zu Patienten ohne ASS eine signifikant höhere Inzidenz eines „neuen“ Organversagens (OV gesamt). Eine Neu-ASS-Medikation zeigte diesbezüglich keinen Unterschied. Eine signifikant höhere Inzidenz eines „ZNS-Versagens“ zeigte sowohl die Gruppe mit Dauer- als auch die Gruppe mit Neu-ASS im Vergleich zur Gruppe ohne ASS. Einen Trend zu einer höheren Inzidenz für ein „Herz- und Nierenversagen“ zeigte die Gruppe mit Dauer-ASS im Vergleich zur Gruppe ohne ASS.

Die Häufigkeiten des „allgemeinen“ Organversagens (OV gesamt) verringerten sich unter Berücksichtigung des „vorbestehenden“ Organversagens für alle ASS-Gruppen gleichermaßen. Die Differenz des „neuen“ gegenüber dem „allgemeinen“ Organversagen betrug für alle Gruppen 10 %. Das heißt, dass ein „allgemeines“ Organversagen bei etwa 10% der gesamten Studienkohorte auf einem bereits „vorbestehenden“ Organversagen beruhte. Im Vergleich der ASS-Gruppen zeigten die relativen Häufigkeiten des „allgemeinen“ und „neuen“ OV, außer eines signifikanten häufigeren „ZNS-Versagens“ der Neu-ASS-Gruppe keine Unterschiede in ihrer Aussage, sodass ausschließlich für ein „neues“ Organversagen die Regressionsanalysen durchgeführt wurden’.

Die statistische Analyse eines Einflusses der ASS-Medikation auf ein „neues“ Organversagen unter Berücksichtigung der möglichen Confounder fand im Modell der binär logistischen Regression im rückwärts bedingten schrittweisen Ausschlussverfahren (bei KI 95 %) statt [vgl. Kapitel 4.5.3]. Als abhängige Variable wurde das „neue Organversagen“ als dichotomer Parameter gewählt. Die unabhängigen Variablen ASS-Medikation und die prähospital Mobilität wurden im Prinzip der

kategorialen Kovariate berücksichtigt. Die Nebendiagnosen Z.n. Apoplex/TIA, „renale Erkrankungen“, „neurologische Erkrankungen“, „Z.n. Sepsis“ und „weiterer Infekt“ wurden als Kovariable in die Regressionsanalyse aufgenommen, da sie in den Vortests einen Signifikanzwert $p < 0,15$ aufwiesen [vgl. Kapitel 4.5.3]. Es trat keine Korrelation zwischen den Kovariablen auf. Die unabhängigen Variablen (Regressoren) mit Signifikanz oder einem nicht signifikantem Trend werden in Tab. 5.14 dargestellt.

Tab. 5.14 Einfluss der ASS-Medikation auf ein sogenanntes „neues“ Organversagen sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression

„neues“ OV	Einfluss und Signifikanz*		
Variable	OR	95% KI	p
Dauer-ASS	1,457	0,762-2,787	0,255
Neu-ASS	1,694	0,65-4,416	0,281
Alter	0,977	0,955-1,000	0,049
Heparine	1,965	1,141-3,386	0,015
prähospitaler Mobilität („wenig Hilfe“)	5,369	2,485-11,601	<0,001
prähospitaler Mobilität („viel Hilfe“)	6,232	2,612-14,868	<0,001
prähospitaler Mobilität („bettlägerig“)	9,924	3,408-28,9	<0,001
mod. APACHE II Score	1,346	1,24-1,461	<0,001
„vorbestehendes“ OV	0,343	0,182-0,648	<0,001
Z.n. Sepsis	5,163	1,233-21,612	0,025

**In das Modell der binär logistischen Regression wurden neben der ASS-Medikation, Alter und Geschlecht auch Angaben zur Mobilität/Heimbetreuung der Patienten, einem vorbestehenden Organversagen, einem modifizierten APACHE II Score, der Komedikation, wie in Kapitel 4.3.4 aufgeführt sowie die Nebendiagnosen/-gruppen Z.n. Apoplex/TIA, „renale Erkrankungen“, „neurologische Erkrankungen“, Z.n. Sepsis und „weiterer Infekt“ als unabhängige Variable eingeschlossen. ORs sind außer für die ASS-Medikation nur für Variablen mit einem signifikanten Einfluss/nicht signifikantem Einfluss mit Trend auf das sogenannte „neue“ Organversagen angegeben. Sowohl die Dauer-ASS- als auch die Neu-ASS-Medikation wurden in Schritt acht von 13 eliminiert. Die Angaben entsprechen den Ergebnissen aus Schritt sieben.*

Wie Tab. 5.14 darstellt, konnte unter Berücksichtigung der weiteren Einflussfaktoren der Einfluss einer Dauer-ASS-Medikation nicht bestätigt werden. Ebenso zeigte die Neu-ASS-Medikation keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines „neuen“ Organversagens.

Einen signifikanten Einfluss durch Risikoverringerung zeigte ein höheres Alter. Das Risiko zur Entwicklung eines „neuen“ Organversagens sank pro erhöhtes Lebensjahr um 2,35 %. Die Medikation mit Heparinen ging mit einem etwa doppelten Risiko für die Entwicklung eines „neuen“ Organversagens einher. Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor war die prähospitaler Mobilität, welche bei zunehmender Einschränkung von „wenig Hilfe“ bis „bettlägerig“ eine Risikoerhöhung um etwa das Fünf- bis Zehnfache im Vergleich zu Patienten mit uneingeschränkter

Mobilität aufwies. Der modifizierte APACHE II Score zeigte eine Zunahme des Risikos für ein „neues“ Organversagen um das 1,35-Fache bei Zunahme der Score-Punktzahl um eins. Ein „vorbestehendes“ Organversagen war mit einer signifikanten Verringerung des Risikos für die Entwicklung eines „neuen“ Organversagens verbunden. Patienten ohne ein „vorbestehendes“ Organversagen hatten mit 191,5 % fast ein doppelt so hohes Risiko ein „neues“ Organversagen zu entwickeln wie Patienten mit einem „vorbestehenden“ Organversagen. Die Nebendiagnose Z.n. Sepsis war mit einem etwa fünffach erhöhten Risiko für ein „neues“ Organversagen verbunden. Die weiteren Regressoren, wie das Geschlecht, ein „vorbestehendes“ Organversagen, weitere Komedikamente, Nebendiagnosen und Diagnosegruppen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf ein „neues“ Organversagen.

In den nachfolgenden Tab. 5.15 und Tab. 5.16 werden die Analysen des primären Endpunktes **septisches Geschehen** dargestellt [vgl. Kapitel 4.3.2].

Tab. 5.15 Häufigkeitsverteilung des septischen Geschehens der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

septisches Geschehen	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
SIRS	6,6	5,1	9,5	5,9	0,128	0,852
Sepsis	7,7	8,4	12,1	5,9	0,096	0,97
schwere Sepsis	7,7	7	9,5	5,9	0,419	0,814
Sepsis mit sept. Schock	4,9	4,7	4,3	8,8	0,887	0,309
sept. Geschehen (gesamt)	28,5	22,8	34,5	26,5	0,022	0,637

* χ^2 -Test nach Pearson

Wie Tab. 5.15 zeigt trat ein septisches Geschehen (gesamt) in der Gruppe mit Dauer-ASS-Medikation mit einer Inzidenz von etwa 34,5 % im Vergleich zur Gruppe ohne ASS mit einer Inzidenz von etwa 22,8 % signifikant häufiger auf. Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation zeigten in der Inzidenz des septischen Geschehens (gesamt) keine Unterschiede. Die einzelnen Diagnosen des septischen Geschehens wiesen sowohl in der Dauer- als auch Neu-ASS-Gruppe keine Unterschiede zur Gruppe ohne ASS auf. Wie bereits in Kapitel 2.2.3 und 4.3.2 beschrieben weisen die SIRS und Sepsis Differenzen in ihrer Pathophysiologie auf, sodass diese getrennt analysiert wurden.

Die statistische Analyse eines Einflusses der ASS-Medikation auf ein septisches Geschehen (exklusive SIRS) unter Berücksichtigung der möglichen Confounder fand im Modell der multivariaten binär logistischen Regression im rückwärts bedingten schrittweisen Ausschluss-

verfahren (bei KI 95 %) statt [vgl. Kapitel 4.5.3]. Die unabhängigen Variablen ASS-Medikation und prähospitaler Mobilität wurden im Prinzip der kategorialen Kovariate berücksichtigt. Die Nebendiagnosen arterielle Hypertonie, „hepatobiliäre Erkrankungen“, „nephrologische Erkrankungen“, „Z.n. Transplantation“, „weiterer Infekt“, „Z.n. Sepsis“ und „weitere neurologische Erkrankungen“ wurden als Kovariable in die Regressionsanalyse aufgenommen, da sie in den Vortests einen Signifikanzwert $p < 0,15$ aufwiesen [vgl. Kapitel 4.5.3]. Es trat keine Korrelation zwischen den Kovariablen auf.

Die unabhängigen Variablen (Regressoren) mit Signifikanz oder einem nicht signifikantem Trend werden in Tab. 5.16 dargestellt.

Tab. 5.16 Einfluss der ASS-Medikation auf das septische Geschehen (exklusive SIRS) sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression

Sepsis (exkl. SIRS)		Einfluss und Signifikanz*		
Variable	OR	95% KI	p	
Dauer-ASS	1,825	0,915-3,64	0,088	
Neu-ASS	1,344	0,447-4,041	0,599	
Heparine	2,301	1,204-4,4	0,012	
prähospitaler Mobilität („wenig Hilfe“)	3,697	1,54-8,877	0,003	
prähospitaler Mobilität („viel Hilfe“)	2,561	0,954-6,873	0,062	
mod. APACHE II Score	1,266	1,137-1,323	<0,001	

**In das Modell der binär logistischen Regression wurden neben der ASS-Medikation, Alter und Geschlecht auch Angaben zur Mobilität/Heimbetreuung der Patienten, einem vorbestehenden Organversagen, einem modifizierten APACHE II Score, der Komedikation, wie in Kapitel 4.3.4 aufgeführt, sowie die Nebendiagnosen arterielle Hypertonie, „hepatobiliäre Erkrankungen“, „nephrologische Erkrankungen“, „Z.n. Transplantation“, „weiterer Infekt“, „Z.n. Sepsis“ und „weitere neurologische Erkrankungen“ als unabhängige Variable eingeschlossen. ORs sind außer für die ASS-Medikation nur für Variablen mit einem signifikanten Einfluss/nicht signifikantem Einfluss mit Trend auf das septische Geschehen angegeben. Sowohl die Dauer-ASS- als auch die Neu-ASS-Medikation wurden in Schritt 12 von 16 eliminiert. Die Angaben entsprechen den Ergebnissen aus Schritt 11.*

Wie in Tab. 5.16 dargestellt, zeigte sich in der Regressionsanalyse für Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation ein Trend zur Risikoerhöhung eines septischen Geschehens um das 1,8-Fache im Vergleich zu Patienten ohne ASS-Medikation. Eine Medikation mit Neu-ASS zeigte keinen Einfluss auf das Auftreten eines septischen Geschehens.

Ein signifikanter Einflussfaktor war die Medikation mit Heparinen, welche mit einem 2,3-fachen Risiko für ein septisches Geschehen im Vergleich zu Patienten ohne eine Heparin-Therapie einherging. Patienten mit einer leichtgradig eingeschränkten prähospitalen Mobilität („wenig Hilfe“) zeigten ein 3,7-fach signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten mit uneingeschränkter prähospitaler Mobilität für ein septisches Geschehen. Eine mittelgradig eingeschränkte prähospitaler Mobilität („viel Hilfe“) zeigte einen Trend zu einem 2,6-fach erhöhten

Risiko. Der modifizierte APACHE II Score wies einen signifikanten Zusammenhang auf. Das Risiko für ein septisches Geschehen erhöhte sich hier um das etwa 1,3-Fache bei Erhöhung der Score-Punktzahl um eins.

Die weiteren Regressoren, wie Alter, Geschlecht, Komedikamente und insbesondere die Statine, welche die Mortalität signifikant senkten, ein „vorbestehendes“ Organversagen, weitere Nebendiagnosen und Diagnosegruppen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf ein septisches Geschehen.

Die statistische Analyse eines Einflusses der ASS-Medikation auf das SIRS wurde wie bereits beschrieben, separat durchgeführt. Es wurde ebenfalls das Modell der multivariaten binär logistischen Regression, wie bereits für das septische Geschehen (exklusive SIRS) beschrieben, durchgeführt. Dabei wurden die Nebendiagnosen arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz als Kovariable in die Regressionsanalyse aufgenommen, da sie in den Vortests einen Signifikanzwert $p < 0,15$ aufwiesen [vgl. Kapitel 4.5.3]. Es trat keine Korrelation zwischen den Kovariablen auf.

Ein signifikanter Einfluss auf das SIRS zeigten ausschließlich die arterielle Hypertonie mit einem Benefit durch ein etwa 0,33-faches Risiko (95% KI=0,138-0,778, $p=0,011$) im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Erkrankung. Eine Herzinsuffizienz war mit dem 3,7-fachen Risiko (95% KI 1,53-8,959, $p=0,004$) für die Entwicklung einer SIRS verbunden.

Die weiteren Regressoren, wie Dauer- (OR=0,43, 95% KI=0,079-2,339, $p=0,329$) und Neu-ASS (OR=0,814, 95% KI=0,146-4,533, $p=0,815$), sowie Alter, Geschlecht, Komedikamente, ein „vorbestehendes“ Organversagen, weitere Nebendiagnosen und Diagnosegruppen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung einer SIRS, sodass auf die tabellarische Darstellung der Ergebnisse verzichtet wurde.

5.2.2 Einfluss der ASS-Medikation auf die sekundären Endpunkte

Nachdem die Analyse der primären Endpunkte beschrieben wurde, folgt in diesem Kapitel die quantitative und qualitative Analyse der sekundären Endpunkte, wie in Kapitel 4.5.2 beschrieben. Zudem erfolgten weitere statistische Analysen bezüglich eines Einflusses der ASS-Medikation unter Berücksichtigung möglicher Confounder [vgl. Kapitel 4.3.4], wie in Kapitel 4.5.3 beschrieben. In den folgenden Absätzen werden die Analysen der Krankenhaus- und ITS-Aufenthaltsdauern, das Auftreten von thrombembolischen Komplikationen und Blutungskomplikationen dargestellt [vgl. Kapitel 4.5.3].

Zunächst werden die **Krankenhaus-** und **ITS-Aufenthaltsdauern** unter Berücksichtigung einer geriatrischen Behandlung analysiert. Die Aufenthaltsdauern umfassen die gesamte Behandlungsdauer im Universitätsklinikum Jena (Krankenhaus (gesamt)), die Behandlungsdauer unter Aus-

schluss einer geriatrischen Behandlung und die Aufenthaltsdauer auf einer Intensivstation, wie in Kapitel 4.3.3 beschrieben. Die ITS-Aufenthaltsdauer wird ausschließlich für Patienten angegeben, die eine intensivstationäre Behandlung benötigen.

Tab. 5.17 Verteilung der Aufenthaltsdauern unter Berücksichtigung einer geriatrischen Behandlung und intensivstationären Aufenthaltsdauer der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

Aufenthaltsdauer	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt Tage	ohne Tage	Dauer Tage	Neu Tage	ohne vs. Dauer p	ohne vs. Neu p
Krankenhaus (gesamt)						
Median	10	9	10	14,5	0,328	0,008
IQR (25-75%)	(7-17)	(7-16)	(7-16,75)	(9-24,25)		
Krankenhaus (exkl. Geriatrie)						
Median	9	9	10	12,5	0,277	0,022
IQR (25-75%)	(7-15)	(7-14)	(7-15)	(9-17)		
Intensivstation						
Median	4	4	5	3,5	0,74	0,89
IQR (25-75%)	(2-8)	(2-8)	(2-7,5)	(2-13)		

*Mann-Whitney-U-Test

Wie Tab. 5.17 darstellt, war eine Medikation mit Neu-ASS mit einer im Median um 5,5 Tagen signifikant längeren gesamten Aufenthaltsdauer verbunden. Ebenso zeigte sich auch ein Trend zu einer längeren Aufenthaltsdauer unter Ausschluss der geriatrischen Behandlungszeit (exklusive Geriatrie). Eine Medikation mit Dauer-ASS zeigte in diesen Aufenthaltsdauern keinen signifikanten Einfluss. Die Aufenthaltsdauer der Patienten mit Dauer-ASS betrug sowohl inklusive als auch exklusive einer geriatrischen Behandlung im Median 10 Tage. Bezüglich der ITS-Aufenthaltsdauern unterschieden sich die ASS-Gruppen nicht. Sie lag im Median bei 3,5 bis fünf Tagen.

Insgesamt wurden 8,2 % der Patienten geriatrisch behandelt. Von diesen Patienten erhielten 18 eine geriatrische Frührehabilitation und 12 wurden ausschließlich auf einer geriatrischen Station behandelt. Zwischen der Dauer-ASS-Gruppe und der Gruppe ohne ASS zeigte sich im Chi²-Test nach Pearson kein signifikanter Unterschied bezüglich der Notwendigkeit einer geriatrischen Behandlung (p=0,855). Für die Gruppe mit Neu-ASS-Medikation ergab sich ein Trend zu einer häufigeren geriatrischen Behandlung (p=0,051).

Wie in Tab. 5.17 dargestellt, ändert sich Aussage bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer und deren ASS-abhängige Verteilung unter Einschluss oder Ausschluss der geriatrischen Behandlungs-

zeit nicht. Auf weitere Regressionsanalysen unter Berücksichtigung der geriatrischen Behandlungsdauer wurde deshalb verzichtet.

Tab. 5.18 Häufigkeitsverteilung der Notwendigkeit einer Intensivüberwachung der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

Intensivüberwachung	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
notwendig	30,7	25,6	35,3	47,1	0,062	0,01

* χ^2 -Test nach Pearson

Wie Tab. 5.18 darstellt, war eine intensivstationäre Überwachung bei etwa jedem dritten Patienten der Studienpopulation notwendig. Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation zeigten eine signifikant höhere Inzidenz einer intensivstationären Behandlung gegenüber Patienten ohne ASS. Eine Medikation mit Dauer-ASS zeigte einen Trend zu einer geringeren Notwendigkeit einer Intensivüberwachung.

Die statistische Analyse eines Einflusses der ASS-Medikation auf die gesamte Krankenhaus- sowie die ITS-Aufenthaltsdauer unter Berücksichtigung der möglichen Confounder fand im Modell der multivariaten Cox-Regression (bei KI 95 %) im rückwärts bedingten schrittweisen Ausschlussverfahren statt. Die zu überprüfende abhängige Zeit-Variable war dabei jeweils die Aufenthaltsdauer in Tagen. Die Ereignisvariable war jeweils die Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus oder der intensivstationären Einheit. Die unabhängigen Variablen ASS-Medikation und die prähospitalen Mobilität wurden im Prinzip der kategorialen Kovariate berücksichtigt. Die unabhängigen Variablen (Regressoren) mit Signifikanz oder einem nicht signifikanten Trend für die Krankenhausaufenthaltsdauer (gesamt) werden in Tab. 5.19 und für die ITS-Aufenthaltsdauer in Tab. 5.20 dargestellt.

Für die Krankenhausaufenthaltsdauer (gesamt) wurden die Nebendiagnosen arterielle Hypertonie, „weitere kardiovaskuläre Erkrankungen“, Diabetes mellitus Typ II und „hepatobiliäre Erkrankungen“ als Kovariablen in die Regressionsanalyse aufgenommen, da sie in den Vortests einen Signifikanzwert $p < 0,15$ aufwiesen [vgl. Kapitel 4.5.3]. Es trat keine Korrelation zwischen den Kovariablen auf. Es ist zu beachten, dass bei Ausschluss der verstorbenen Patienten nur 322 der 365 Patienten der Studienkohorte hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer (gesamt) untersucht werden konnten.

Tab. 5.19 Einfluss der ASS-Medikation auf die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer sowie dessen Signifikanz im Modell der multivariaten Cox-Regression

Krankenhausaufenthalt (gesamt)		Einfluss und Signifikanz*	
Variable	HR	95% KI	p
Dauer-ASS	1,25	0,829-1,887	0,287
Neu-ASS	1,363	1,033-1,799	0,74
Geschlecht (männlich)	1,237	0,984-1,555	0,068
TAH	0,685	0,493-0,951	0,024
OAK	1,358	1,029-1,792	0,03
Heparine	0,533	0,419-0,679	<0,001
prähospitaler Mobilität („bettlägerig“)	0,666	0,431-1,028	0,068
„vorbestehendes“ OV	1,342	0,984-1,555	0,029
mod. APACHE II	0,97	0,942-0,998	0,036
„hepatobiliäre Erkrankung“	0,595	0,433-0,818	0,001
„nephrologische Erkrankung“	0,722	0,567-0,921	0,009

*In das Modell der multivariaten Cox-Regression wurden neben der ASS-Medikation, Alter und Geschlecht auch Angaben zur Mobilität/Heimbetreuung der Patienten, ein vorbestehendes Organversagen, der modifizierte APACHE II Score, die Komedikation und die Nebendiagnosen arterielle Hypertonie, „weitere kardiovaskuläre Erkrankungen“, Diabetes mellitus Typ II, „hepatobiliäre Erkrankungen“, wie in Kapitel 4.3.4 aufgeführt als unabhängige Variable eingeschlossen. HRs sind außer für die ASS-Medikation nur für Variablen mit einem signifikanten Einfluss/nicht signifikantem Einfluss mit Trend auf die Krankenhausaufenthaltsdauer (gesamt) angegeben. Die Medikationen mit Dauer- und Neu-ASS wurden in Schritt 13 von 14 eliminiert. Die Angaben entsprechen Schritt 12 der Regressionsanalyse.

Im Folgenden wird jeweils das Risiko um einen Tag länger im Krankenhaus zu verweilen beschrieben.

Wie Tab. 5.19 zeigt, konnte mittels der multivariaten Cox-Regression weder durch eine Dauer- noch eine Neu-ASS-Medikation auf die Krankenhausaufenthaltsdauer (gesamt) ein signifikanter Einfluss gezeigt werden.

Das männliche Geschlecht zeigte einen Trend zur Risikoerhöhung um etwa das 1,24-Fache, um einen Tag länger im Krankenhaus zu verweilen. Eine signifikante Verringerung dieses Risikos um 46 und 87,6 % wies die Medikation mit TAH und Heparinen auf. Eine Medikation ohne OAK zeigte eine signifikante Erhöhung des Risikos um etwa das 1,4-Fache im Vergleich zu Patienten mit einer solchen Medikation. Eine eingeschränkte prähospitaler Mobilität („bettlägerig“) war mit einem Trend zur Verringerung des Risikos um 50 % verbunden. Ein „vorbestehendes“ Organversagen war mit einer signifikanten Risikoerhöhung um das 1,34-Fache verbunden. Die Erhöhung des modifizierten APACHE II um einen Scorepunkt war signifikant mit der Verringerung des Risikos um 3,1 %. Demnach war ein „vorbestehendes“ Organversagen mit einem prolongierten stationären Aufenthalt verbunden. Eine höhere Scorepunktzahl des modifizierten APACHE II

Score, welcher die Gesamtmorbidität erfasst, war dagegen mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt verbunden. Die Nebendiagnosen einer „hepatobiliären“ und „nephrologischen Erkrankung“ zeigten eine signifikante Verringerung des Risikos um 68 und 38,5 %, für einen Tag länger im Krankenhaus zu verweilen. Die weiteren Regressoren, wie Alter, weitere Komedikamente, weitere Nebendiagnosen und Diagnosegruppen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer.

Mittels der multivariaten Cox-Regression konnte die Aufenthaltswahrscheinlichkeit als Überlebensfunktion unter Verwendung der Kovariaten als Mittelwerte, wie in Kapitel 4.5.3 beschrieben, graphisch dargestellt werden. Abb. 5.1 stellt die Aufenthaltswahrscheinlichkeit der gesamten Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen dar. Die Schichten entsprechen den jeweiligen ASS-Gruppen.

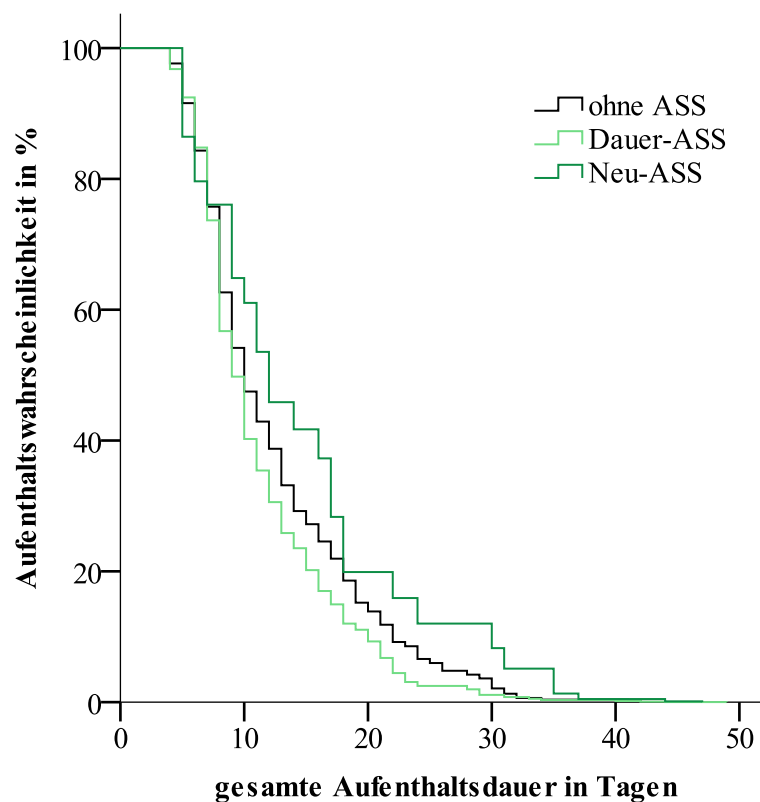


Abb. 5.1 Darstellung* der ASS-abhängigen Aufenthaltswahrscheinlichkeit der gesamten Aufenthaltsdauer

**Mittels SPSS® erstellte Graphik der Wahrscheinlichkeit der gesamten Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen. Im Modell der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde die ASS-Medikation hier in Schichten berücksichtigt. Die Kovariaten wie Geschlecht, Alter, Komedikamente, Angaben zur prähospitalen Mobilität/Heimbetreuung der Patienten, ein vorbestehendes Organversagen, ein modifizierter APACHE II Score und die Nebendiagnosen arterielle Hypertonie, „weitere kardiovaskuläre Erkrankungen“, Diabetes mellitus Typ II, „hepatobiliäre Erkrankungen“, wie in Kapitel 4.3.4 aufgeführt, wurden als Mittelwerte berücksichtigt.*

Die Abb. 5.1 veranschaulicht die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der ASS-Gruppen unter Berücksichtigung der in Kapitel 4.3.4 beschriebenen Kovariablen.

Sie zeigt, dass die Dauer- und Neu-ASS-Gruppe hinsichtlich der gesamten Krankenhausaufenthaltsdauer gegenüber Patienten ohne ASS-Medikation keinen Unterschied im Vergleich zur Gruppe ohne ASS aufwiesen.

Bei Einschluss der verstorbenen Patienten zeigten sich ähnliche Ergebnisse in der Regressionsanalyse mit gleichem Aussagewert.

Die statistischen Analysen der ITS-Aufenthaltsdauer für intensivstationäre Patienten [vgl. Tab. 5.18] wurden, wie für die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer beschrieben, durchgeführt. Die Ergebnisse werden in der folgenden Tab. 5.20 dargestellt. Es ist zu beachten, dass bei Ausschluss der verstorbenen Patienten nur 83 der 112 ITS-Patienten hinsichtlich der ITS-Aufenthaltsdauer untersucht werden konnten. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden, wie in Kapitel 4.5.3 beschrieben, für sämtliche Kovariablen Vortests durchgeführt. Die Kovariablen prähospitaler Mobilität, NSAIDs, Immunsuppression vor Krankenhausaufnahme und der modifizierte APACHE II Score wurden neben der ASS-Medikation in die Regressionsanalyse aufgenommen, da sie in den Vortests einen Signifikanzwert $p < 0,15$ aufwiesen. Korrelationen zwischen diesen Kovariablen traten nicht auf.

Tab. 5.20 Einfluss der ASS-Medikation auf die intensivstationäre Aufenthaltsdauer sowie dessen Signifikanz im Modell der multivariaten Cox-Regression

ITS-Aufenthaltsdauer		Einfluss und Signifikanz*	
Variable	HR	95% KI	p
Dauer-ASS	1,65	0,783-3,475	0,188
Neu-ASS	1,717	0,783-3,763	0,177
NSAIDs	0,611	0,388-0,961	0,033
OAK	2,141	1,168-3,926	0,014
Heparine	0,465	0,218-0,993	0,048
Immunsuppressiva	0,413	0,194-0,879	0,022
mod. APACHE II Score	0,923	0,878-0,971	0,002

**In das Modell multivariate Cox-Regression wurden neben der ASS-Medikation auch Angaben zur prähospitalen Mobilität, Medikation mit NSAIDs, Immunsuppression vor Krankenhausaufnahme und der modifizierte APACHE II Score wie in Kapitel 4.3.4 aufgeführt als unabhängige Variable eingeschlossen. HRs sind außer für die ASS-Medikation nur für Variablen mit einem signifikanten Einfluss/nicht signifikantem Einfluss mit Trend auf die intensivstationäre Aufenthaltsdauer angegeben. Sowohl Dauer- als auch Neu-ASS wurden in Schritt zwei von drei entfernt, sodass die Angaben Schritt eins von drei der Regressionsanalyse entsprechen.*

Wie Tab. 5.20 darstellt, konnte in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse weder durch eine Dauer- noch eine Neu-ASS-Medikation ein signifikanter Einfluss auf die ITS-Aufenthaltsdauer nachgewiesen werden.

Im Folgenden wird jeweils das Risiko um einen Tag länger auf einer ITS zu verweilen, beschrieben.

Einen signifikanten Einfluss auf die ITS-Aufenthaltsdauer zeigte die Medikation mit NSAIDs. Das Risiko verringerte sich um 63,7 % im Vergleich zu Patienten ohne eine NSAID-Medikation. Die Medikation mit OAK wies eine signifikante 2,1-fache Erhöhung des Risikos, um einen Tag länger auf einer ITS zu verweilen, auf. Patienten ohne eine Medikation mit Heparinen zeigten ein um 15,1 % signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten mit Heparin-Medikation. Patienten ohne eine prähospitalen Immunsuppression wiesen ein um 42,1 % signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten mit einer prähospitalen Immunsuppression vor. Eine prähospitalen Immunsuppression schützt demnach vor einem längeren ITS-Aufenthalt. Der modifizierte APACHE II Score zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang. Bei Erhöhung der Score-Punktzahl um einen Punkt verringerte sich das Risiko, um einen Tag länger auf einer intensivstationären Einheit zu verweilen, signifikant um 8,3 %. Die Medikation mit NSAIDs und die prähospitalen Mobilität zeigten keinen Einfluss im Modell der multivariaten Cox-Regression auf die ITS-Aufenthaltsdauer.

Mittels der multivariaten Cox-Regression konnte die Aufenthaltswahrscheinlichkeit als Überlebensfunktion unter Verwendung der Kovariaten als Mittelwerte, wie in Kapitel 4.5.3 beschrieben, graphisch dargestellt werden. Abb. 5.2 stellt die Aufenthaltswahrscheinlichkeit der ITS-Aufenthaltsdauer in Tagen dar. Die Schichten entsprechen den jeweiligen ASS-Medikationen.

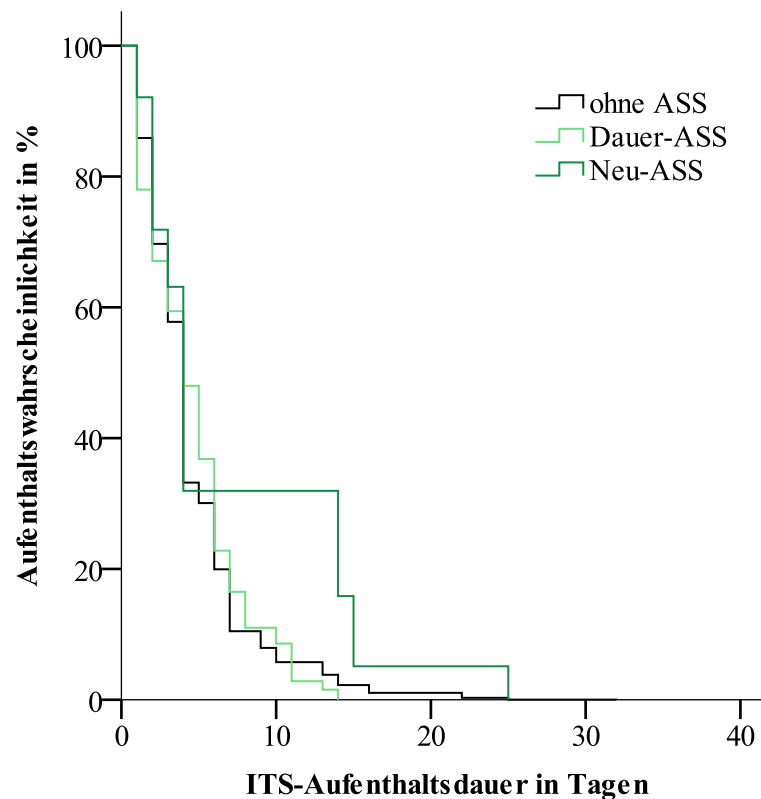


Abb. 5.2 Darstellung* der ASS-abhängigen Aufenthaltswahrscheinlichkeit der ITS Aufenthaltsdauer

**Mittels SPSS® erstellte Graphik der Wahrscheinlichkeit der ITS-Aufenthaltsdauer in Tagen. Im Modell der multivariaten Cox-Regressionsanalyse wurde die ASS-Medikation in Schichten berücksichtigt. Die Kovariaten Medikation mit OAK, Heparinen, NSAIDs sowie Immunsuppression vor Krankenhausaufnahme und der modifizierte APACHE II Score, wie in Kapitel 4.3.4 aufgeführt, wurden als Mittelwerte berücksichtigt.*

Die Abb. 5.2 veranschaulicht die Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der ASS-Gruppen unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Kovariablen. Weder die Gruppe mit Dauer-noch Neu-ASS-Medikation zeigten Unterschiede zur Gruppe ohne ASS.

Sie verdeutlicht, dass sich die Dauer-ASS-Gruppe auch hinsichtlich der ITS-Aufenthaltsdauer unter Berücksichtigung der in Kapitel 4.3.4 beschriebenen Kovariablen nicht unterschied. Die Gruppe mit Neu-ASS wies einen längeren ITS-Aufenthalt auf, erreichte jedoch keine Signifikanz. Bei Einschluss der verstorbenen Patienten zeigten sich ähnliche Ergebnisse in der Regressionsanalyse mit gleichem Aussagewert.

Die Inzidenzen der intrahospitalen **arteriellen** und **venösen thrombembolischen Komplikationen** sowie der **Blutungskomplikationen** stellen einen weiteren sekundären Endpunkt dar [vgl. Kapitel 4.3.3].

Tab. 5.21 Häufigkeitsverteilung der arteriellen, venösen thrombembolischen Komplikationen und Blutungskomplikationen der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen

Komplikationen	ASS-Medikation				Signifikanz*	
	gesamt	ohne	Dauer	Neu	ohne vs. Dauer	ohne vs. Neu
Häufigkeit in	%	%	%	%	p	p
arterielle	8,8	2,8	12,1	35,3	0,001	<0,001
venöse	4,4	5,6	0,9	8,8	0,035	0,46
Blutungen	9	8,8	9,5	8,8	0,845	0,998

* χ^2 -Test nach Pearson

Wie Tab. 5.21 zeigt, traten während des Krankenhausaufenthaltes arterielle Komplikationen sowohl bei der Gruppe der Patienten mit Dauer- als auch Neu-ASS-Medikation im Vergleich zur Gruppe ohne ASS signifikant häufiger auf. Venöse Komplikationen traten bei Patienten mit Dauer-ASS-Medikation im Vergleich zu Patienten ohne ASS signifikant seltener auf. Die Gruppe mit Neu-ASS-Medikation zeigte hier keine Unterschiede. In der Inzidenz der Blutungskomplikationen zeigten die ASS-Gruppen keine Unterschiede. Sie lag für alle Gruppen bei etwa 9 %.

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen der jeweiligen Komplikationen werden im Folgenden separat beschrieben.

Die statistische Analyse eines Einflusses der ASS-Medikation auf arterielle thrombembolische Komplikationen unter Berücksichtigung der möglichen Confounder fand im Modell der binär logistischen Regression im rückwärts bedingten schrittweisen Ausschlussverfahren (bei KI 95 %) statt. Die unabhängigen Variablen ASS-Medikation und die prähospitalen Mobilität wurden im Prinzip der kategorialen Kovariate berücksichtigt. Die Nebendiagnosen Arteriosklerose, Diabetes mellitus Typ II, „rheumatologische und immunologische Erkrankungen“ und „Z.n. Karzinom“ wurden als Kovariable in die Regressionsanalyse aufgenommen, da sie in den Vortests einen Signifikanzwert $p < 0,15$ aufwiesen [vgl. Kapitel 4.5.3]. Die unabhängigen Variablen (Regressoren) mit Signifikanz oder einem nicht signifikanten Trend werden in Tab. 5.22 dargestellt.

Tab. 5.22 Einfluss der ASS-Medikation auf arterielle thrombembolische Komplikationen sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression

arterielle Komplikationen	Einfluss und Signifikanz*		
Variable	OR	95% KI	p
Dauer-ASS	6,565	1,763-24,449	0,005
Neu-ASS	14,502	3,406-61,756	<0,001
Pflegeheim	0,196	0,04-0,958	0,044
TAH	19,536	6,667-57,248	<0,001
OAK	3,878	1,136-13,239	0,031
NSAIDs	6,574	2,162-19,988	0,001
Immunsuppression	9,206	2,026-41,836	0,004
„Z.n. maligner Erkrankung“	0,065	0,006-0,688	0,023

*In das Modell der logistischen Regression wurden neben der ASS-Medikation, Alter und Geschlecht auch Angaben zur Mobilität/Heimbetreuung der Patienten, ein vorbestehendes Organversagen, ein modifizierter APACHE II Score, die Komedikation sowie die Nebendiagnosen Arteriosklerose, Diabetes mellitus Typ II, „rheumatologische und immunologische Erkrankungen“ und „Z.n. Karzinom“, wie in Kapitel 4.3.4 aufgeführt, als unabhängige Variable eingeschlossen. ORs sind außer für die ASS-Medikation nur für Variablen mit einem signifikanten Einfluss/nicht signifikantem Einfluss mit Trend auf arterielle thrombembolische Komplikationen angegeben. Die Kovariablen Dauer- und Neu-ASS-Medikationen wurden nicht eliminiert. Die Angaben entsprechen dem letzten Schritt der Regressionsanalyse.

Wie Tab. 5.22 zeigt, bestätigte sich ein signifikanter Einfluss sowohl der Dauer-ASS- als auch Neu-ASS-Medikation unter Berücksichtigung der möglichen Confounder. Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation wiesen im Vergleich zu Patienten ohne eine ASS-Medikation ein etwa 6,6-fach erhöhtes Risiko und Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation ein etwa 14,5-fach erhöhtes Risiko arterielle Komplikationen zu entwickeln auf.

Einen signifikanten Zusammenhang wies auch eine Pflegeheimbetreuung auf. Patienten, die prähospital nicht in einem Pflegeheim untergebracht waren, wiesen im Vergleich zu Pflegeheim-Patienten ein 4,1-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung arterieller Komplikationen auf. Eine Medikation mit TAH, OAK, NSAIDs und eine prähospitale Immunsuppression waren mit einem signifikant höheren Risiko verbunden. Für Patienten mit dieser Medikation lag ein 19,5-fach, ein 3,9-fach, ein 6,6-fach und ein 9,2-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Patienten ohne eine solche Medikation vor. Die Nebendiagnosegruppe „Z.n. maligner Erkrankung“ war mit einer Verringerung des Risikos für arterielle Komplikationen verbunden. Patienten ohne diese Nebendiagnose wiesen im Vergleich zu Patienten mit der Nebendiagnose ein 14,4-fach erhöhtes Risiko auf. Die weiteren unabhängigen Variablen Geschlecht, Alter, prähospitale Mobilität, ein „vorbestehendes“ Organversagen, ein modifizierter APACHE II Score sowie weitere Nebendiagnosen und Diagnosegruppen zeigten keine Unterschiede.

Die statistischen Analysen der venösen thrombembolischen Komplikationen wurden, wie in Kapitel 4.5.3 beschrieben, durchgeführt. Es wurden die Nebendiagnosen Arteriosklerose, Herzinsuffizienz und „hepatobiliäre Erkrankungen“ als Kovariable in die Regressionsanalyse aufgenommen, da sie in den Vortests einen Signifikanzwert $p < 0,15$ aufwiesen. Es zeigten sich Korrelationen für die Kovariablen der Medikation mit TAH und Heparinen, sodass diese Kovariablen von der Regressionsanalyse ausgeschlossen und separat im χ^2 -Test nach Pearson auf Signifikanz geprüft wurden. Die Analyseergebnisse werden in der folgenden Tab. 5.23 dargestellt.

Tab. 5.23 Einfluss der ASS-Medikation auf venöse thrombembolische Komplikationen sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression

venöse Komplikationen	Einfluss und Signifikanz*		
Variable	OR	95% KI	p
Dauer-ASS	0,186	0,023-1,467	0,11
Neu-ASS	2,176	0,548-8,635	0,269
Heparine	nicht dargestellt**		<0,001
Herzinsuffizienz	0,137	0,018-1,067	0,058
„hepatobiliäre Erkrankung“	3,533	1,175-10,618	0,025

*In das Modell der binär logistischen Regression wurden neben der ASS-Medikation, Alter und Geschlecht auch Angaben zur Mobilität/Heimbetreuung der Patienten, ein „vorbestehendes“ Organversagen, ein mod. APACHE II Score, die Komedikation und die Nebendiagnosen Arteriosklerose, Herzinsuffizienz und „hepatobiliäre Erkrankungen“, wie in Kapitel 4.3.4 aufgeführt als unabhängige Variable eingeschlossen. ORs sind außer für die ASS-Medikation nur für Variablen mit einem signifikanten Einfluss/nicht signifikantem Einfluss mit Trend auf venöse thrombembolische Komplikationen angegeben. Sowohl die Kovariable Dauer- als auch Neu-ASS wurden in Schritt 14 von 14 eliminiert.

**Aufgrund der Korrelation wurde diese Kovariable ausschließlich im χ^2 -Test nach Pearson auf Signifikanz geprüft und nicht in die Regressionsanalyse aufgenommen.

Wie Tab. 5.23 zeigt, konnte in der Regressionsanalyse weder durch eine Dauer- noch eine Neu-ASS-Medikation ein Einfluss auf venöse thrombembolische Komplikationen nachgewiesen werden.

Eine Medikation mit Heparinen korrelierte signifikant mit der Inzidenz einer venösen Komplikation, da alle Patienten mit einer venösen Thrombose mit Heparinen behandelt wurden. Einen nicht signifikanten Trend zu einer Verringerung des Risikos für die Entwicklung von venösen Komplikationen zeigte die Nebendiagnosen Herzinsuffizienz. Patienten ohne diese Nebendiagnose wiesen im Vergleich zu Patienten mit der Nebendiagnose Herzinsuffizienz ein 6,3-fach erhöhtes Risiko auf. Ein weiterer signifikanter Einflussfaktor war die Diagnosegruppe „hepatobiliäre Erkrankungen“ mit einer Erhöhung des Risikos für venöse Komplikationen um etwa das 3,5-Fache im Vergleich zu Patienten ohne diese Nebendiagnosegruppe. Die weiteren unab-

hängigen Variablen Geschlecht, Alter, weitere Komedikamente, die prähospitaler Mobilität, ein „vorbestehendes“ Organversagen, der modifizierte APACHE II Score sowie die Nebendiagnosen und Diagnosegruppen zeigten keine Unterschiede zwischen den ASS-Gruppen.

Die statistischen Analysen der Blutungskomplikationen wurden wie in Kapitel 4.5.3 beschrieben, durchgeführt. Es wurden die Nebendiagnosen Z.n. Apoplex/TIA, „hepatobiliäre Erkrankungen“, „Z.n. Sepsis“ und Demenz als Kovariable in die Regressionsanalysen aufgenommen, da sie in den Vortests einen Signifikanzwert $p < 0,15$ aufwiesen. Es zeigten sich keine Korrelationen zwischen den Kovariablen. Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Tab. 5.24.

Tab. 5.24 Einfluss der ASS-Medikation auf Blutungskomplikationen sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression

Blutungskomplikationen	Einfluss und Signifikanz*		
	OR	95% KI	p
Dauer-ASS	0,878	0,329-2,345	0,796
Neu-ASS	0,589	0,126-2,744	0,5
Geschlecht (männlich)	2,167	0,919-5,11	0,077
prähospitaler Mobilität („wenig Hilfe“)	3,892	1,198-12,647	0,024
prähospitaler Mobilität („viel Hilfe“)	3,401	0,922-12,54	0,066
prähospitaler Mobilität („bettlägerig“)	7,788	1,916-31,647	0,004
mod. APACHE II Score	1,085	1,004-1,173	0,039
Demenz	0,154	0,034-0,697	0,015

**In das Modell der binär logistischen Regression wurden neben der ASS-Medikation, Alter und Geschlecht auch Angaben zur Mobilität/Heimbetreuung der Patienten, ein vorbestehendes Organversagen, ein modifizierter APACHE II Score, die Komedikation sowie die Nebendiagnosen Z.n. Apoplex/TIA, „hepatobiliäre Erkrankungen“, „Z.n. Sepsis“, Demenz, wie in Kapitel 4.3.4 aufgeführt, als unabhängige Variable eingeschlossen. ORs sind außer für die ASS-Medikation nur für Variablen mit einem signifikanten Einfluss/nicht signifikantem Einfluss mit Trend auf Blutungskomplikationen angegeben. Sowohl die Kovariable Dauer- als auch Neu-ASS wurden in Schritt fünf von 15 eliminiert. Die Angabe dieser Kovariablen entsprechen Schritt vier der Regressionsanalyse.*

Wie Tab. 5.24 darstellt, zeigte unter Berücksichtigung möglicher Confounder weder eine Dauer- noch eine Neu-ASS-Medikation einen Einfluss auf die Blutungskomplikationen.

Einen nicht signifikanten Trend zur Risikoerhöhung von Blutungskomplikationen um etwa das 2,2-Fache zeigte ein männliches Geschlecht gegenüber dem weiblichen Geschlecht. Das Blutungsrisiko war für Patienten mit eingeschränkter prähospitaler Mobilität („wenig Hilfe“ und „bettlägerig“) signifikant um das 3,9-Fache und das 7,8-Fache gegenüber Patienten mit uneingeschränkter Mobilität erhöht. Patienten mit mittelgradiger Mobilitätseinschränkung („viel Hilfe“) zeigten einen Trend zu einem erhöhten Blutungsrisiko.

Die Erhöhung des modifizierten APACHE II Scores um einen Punkt war signifikant mit der Zunahme um 8,5 % des Blutungsrisikos verbunden. Die Nebendiagnose Demenz zeigte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang. Patienten ohne diese Nebendiagnose wiesen ein 5,5-fach höheres Risiko auf.

Die weiteren unabhängigen Variablen wie das Alter, weitere Komedikamente, Nebendiagnosen und Diagnosegruppen zeigten keine Unterschiede.

6 Diskussion

6.1 Hypothesenprüfung

Die Ergebnisse zeigen, dass das Mortalitätsrisiko weder durch eine Dauer- noch durch eine Neu-ASS-Medikation verringert wird. Die Inzidenzen eines neuen Organversagens und eines septischen Geschehens waren bei Patienten mit einer Dauer- und Neu-ASS-Medikation erhöht. In den Regressionsanalysen zeigten sich diesbezüglich keine Signifikanzen [vgl. Kapitel 5.2.1].

- Die Hypothese, dass Pneumonie-Patienten mit einer low-dose ASS-Medikation eine geringere Mortalität aufweisen sowie weniger Organversagen und weniger Sepsis entwickeln als Patienten ohne ASS, muss abgelehnt werden.

Die Krankenhausaufenthaltsdauer inklusive und exklusive einer geriatrischen Behandlung von Dauer-ASS-Patienten zeigte im Vergleich zu Patienten ohne ASS keine Unterschiede. Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation wiesen im Vergleich zu Patienten ohne ASS sowohl für die Krankenhausaufenthaltsdauer inklusive und exklusive einer geriatrischen Behandlung einen längeren Aufenthalt auf. Bezüglich einer intensivstationären Aufenthaltsdauer zeigten die ASS-Gruppen keine Unterschiede. Patienten mit einer Dauer- und einer Neu-ASS-Medikation wiesen ein höheres Risiko zur Notwendigkeit einer intensivstationären Behandlung auf. In den Regressionsanalysen wurden jeweils keine Signifikanzen erreicht [vgl. Kapitel 5.2.2].

- Die Hypothese, dass Pneumonie-Patienten mit einer ASS-Medikation eine geringere Krankenhausaufenthaltsdauer und ITS-Aufenthaltsdauer aufweisen als Patienten ohne ASS, muss abgelehnt werden.

Unter arteriellen Infarkten litten Patienten sowohl mit einer Dauer- und einer Neu-ASS-Medikation im Vergleich zu Patienten ohne ASS signifikant häufiger. Demnach konnte eine ASS-Medikation bei den untersuchten Pneumonie-Patienten, welche bereits vorklinisch eine kardiovaskuläre Prävention benötigten (Dauer-ASS-Gruppe), einen arteriellen Infarkt nicht verhindern. Alle Patienten der Neu-ASS-Gruppe erhielten intrahospital ASS als neue Medikation, sodass hier von einer Indikation zur Therapie mit ASS durch kardiovaskuläre Erkrankungen ausgegangen werden kann [Diener et al 2005].

Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation zeigten eine geringere Inzidenz venöser Komplikationen als Patienten ohne ASS. Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation wiesen diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied zu Patienten ohne ASS auf. In der Regressionsanalyse konnte aufgrund des geringen Patientenanteils mit venösen Komplikationen kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Hinsichtlich der Blutungskomplikationen konnten keine Unterschiede zwischen den ASS-Gruppen nachgewiesen werden [vgl. Kapitel 5.2.2].

- Die Hypothese, dass Pneumonie-Patienten mit einer ASS-Medikation im Vergleich zu Patienten ohne ASS ein geringeres Risiko für arterielle thrombembolische Komplikationen aufweisen, muss abgelehnt werden.
- Die Hypothese, zur Verringerung des Risikos für venöse Thrombosen durch eine dauerhafte ASS-Medikation bei Pneumonie-Patienten, sollte nicht verworfen und mit größeren Patientenkohorten überprüft werden.
- Die Hypothese, dass eine ASS-Medikation das Risiko für Blutungskomplikationen nicht erhöht, kann angenommen werden. Die Inzidenz von Blutungskomplikationen zeigte zwischen allen ASS-Gruppen keine Unterschiede.

Es sollte beachtet werden, dass sich die ASS-Patientengruppen hinsichtlich des Alters, der Komedikation und auch der Komorbidität deutlich unterscheiden [vgl. Kapitel 5.1].

Neben den Unterschieden in der Kohortencharakteristik ist zu bemerken, dass es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Datenanalyse handelt und damit mögliche Fehlerquellen mit nachfolgender Datenverzerrung zu berücksichtigen sind. Auf diese und weitere mögliche Fehlerquellen sowie die weitere Interpretation der Ergebnisse wird in den folgenden Kapiteln ausführlich eingegangen.

6.2 Methodendiskussion

6.2.1 Allgemein

Die Qualität der Daten und die Gewährleistung der Gütekriterien Objektivität, Reliabilität und Validität sowie die Charakterisierung der Studienpopulation sind die Grundvoraussetzung für die Aussagekraft und die Vergleichbarkeit dieser Studie mit bereits durchgeführten und in der Zukunft folgenden Studien. Die Studienpopulation stellt mit 365 Fällen, die über einen Zeitraum von etwa 1,5 Jahren konsekutiv erfasst wurden, eine repräsentative Kohorte für Patienten mit der Krankenhaushauptdiagnose Pneumonie dar.

6.2.2 Qualität der Daten und Prüfung der Gütekriterien

Die Daten wurden, wie in Kapitel 4.4 beschrieben, stichprobenartig auf korrekte Dokumentation überprüft. Da alle Daten außer den Laborwerten des Aufnahmetages per Hand in die Datenbank eingetragen wurden, können Fehler entstehen. Um eine Verzerrung der statistischen Analysen und Ergebnisse so gering wie möglich zu halten, wurden die Daten bereits während des Arbeitsprozesses kontrolliert und korrigiert, falls sich Fehler erwiesen. Bei Prüfung von 2 % des Datensatzes nach Abschluss der Datenerhebung, betrug die Fehlerquote 0,4 %. Bei dieser Fehlerquote konnten die verbleibenden Fehler vernachlässigt werden, da ein ausschlaggebender

Einfluss auf die statistischen Analysen nicht zu erwarten war. Die Qualität der Daten ist somit gewährleistet.

Die Objektivität und Reliabilität der Studie wird gewährleistet, da die Patientenlisten elektronisch erstellt wurden und die Patienten konsekutiv erfasst wurden [vgl. Kapitel 4.2.3]. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der ausschließlich bereits vorliegende Daten erhoben wurden [vgl. Kapitel 3]. Die zu erhebenden Parameter wurden vor der Durchführung der Studie festgelegt und unterlagen in ihrer Ausprägung keiner nachfolgenden Beeinflussung. Die Auswertung der Daten erfolgte ausschließlich mittels statistischer Analysen [vgl. Kapitel 4.5]. Ein subjektiver Einfluss wurde somit sowohl in der Datenerhebung als auch in der Auswertung und Interpretation vermieden. Die Validität der Studie wird gewährleistet, indem weitere Einflussgrößen, neben der Pneumonie und der ASS-Medikation, in den statistischen Analysen berücksichtigt wurden um ein Confounding zu vermeiden. Bei einer Anzahl von 365 Fällen kann für die statistischen Analysen eine Teststärke von mindestens 80 % vorausgesetzt werden [vgl. Kapitel 4.2.1].

Durch die Prüfung der Datenqualität, die Erfüllung der Gütekriterien und eine ausreichende statistische Teststärke ist die Studie hinsichtlich der festgelegten Studienendpunkte aussagekräftig.

6.2.3 Einfluss der ASS-Medikation

Die Medikation mit low-dose Azetylsalizylsäure stellt den Schlüsselparameter dieser Arbeit dar. Die ASS hemmt die COX-I irreversibel und damit für die Lebensdauer der Thrombozyten [vgl. Kapitel 2.4.1]. Ein langfristiger protektiver Effekt durch ASS, wie die Reduktion von proinflammatorischen Zytokinen und die Beeinflussung der Sepsis-Pathophysiologie [vgl. Kapitel 2.4] kann bei kurzfristiger Einnahme nicht für alle Patienten gleichermaßen angenommen werden. Aus diesem Grund wurde eine prähospitaler Dauermedikation mit ASS untersucht. Während der Dokumentation fiel ein Anteil an Patienten ohne prähospitaler ASS-Medikation auf, der aufgrund entsprechender Indikationen eine Neu-Medikation mit ASS erhielt [Diener et al 2005, Schuler et al 2013]. Um einen möglichen kurzfristigen protektiven Effekt durch ASS zu überprüfen, konnten diese Patienten als zusätzliche Gruppe neben den Dauer-ASS-Patienten berücksichtigt werden. Aufgrund der ausreichenden Patientenzahl verringerte sich die Studienpower nicht [vgl. Kapitel 4.2.1 und 4.3.1]. Diese Gruppe wurde in den Regressionsanalysen gleichzeitig mit der Gruppe ohne ASS und der Gruppe mit Dauer-ASS als kategoriale Variable untersucht, sodass die geringe Patientenzahl (n=34) keine starke Beeinflussung auf die Teststärke und die Auswertung der Analysen hatte. Zu dieser Neu-ASS-Gruppe ist anzumerken, dass die Patienten aufgrund der Indikationsstellung für eine ASS-Medikation im Vergleich zu Patienten ohne ASS eine zusätzliche Komorbidität, wie kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Komplikationen aufwiesen [vgl.

Kapitel 5.1.4 und 5.2.2] [Schuler et al 2013]. Für diese Studie stellte sich zusätzlich zu den Hypothesen die Frage, ob eine sogenannte Neu-ASS-Medikation bei kurzfristiger Einnahme und trotz entsprechender Indikationsstellung einen Einfluss auf die Studienendpunkte hat [vgl. Kapitel 3].

6.2.4 Einfluss der Patientenpopulation

Das Universitätsklinikum Jena versorgt etwa 52.000 Patienten pro Jahr und damit für mehr als eine Million Einwohner der Region [Universitätsklinikum Jena]. Dabei muss beachtet werden, dass besonders in einem Krankenhaus der Maximalversorgung schwer kranke Patienten und Patienten mit einem progressiven Krankheitsverlauf behandelt werden. Das untersuchte Patientenkollektiv ist deshalb möglicherweise vorselektiert. Um diesen Effekt, der auch Sampling Bias genannt wird, abzuschwächen und eine lückenlose Dokumentation zu gewährleisten, wurden Patienten, die aus anderen Krankenhäusern in das Universitätsklinikum Jena verlegt wurden, von der Studie ausgeschlossen.

Patienten, die mit der Krankenhaushauptdiagnose Pneumonie stationär behandelt werden müssen, sind wahrscheinlich über 65 Jahre alt und weisen wahrscheinlich eine höhere Morbidität auf [vgl. Tab. 2.1] [Ewig et al 2009]. Zudem setzt die Notwendigkeit einer Hospitalisierung eine entsprechend höhere Morbidität im Gegensatz zu ambulant versorgten Patienten voraus. Die Daten der vorgelegten Studie sind demnach nicht mit ambulant behandelten Patienten vergleichbar.

6.2.5 Limitationen einer retrospektiven Datenanalyse

Die Aussagekraft einer retrospektiven Datenanalyse ist auch bei Einhaltung der Qualitäts- und Gütekriterien eingeschränkt.

Unter anderem sind die Limitationen durch folgende Effekte gekennzeichnet:

Die vorliegenden Diagnosen waren retrospektiv hinsichtlich ihrer Ätiologie und Vollständigkeit nicht überprüfbar. Zudem konnten fehlende Daten im Nachhinein nicht eruiert werden. Ein unvollständiger Datensatz lag bei 122 Patienten mit mindestens einem fehlenden Vital- oder Laborparametern vor. Diese fehlenden Daten entsprachen 5,8% des Vital- und Laborparameter-Datensatzes und konnten mittels des komplexen statistischen Missing-Data-Verfahrens der multiplen Imputation ermittelt werden [vgl. Kapitel 4.5.4]. Diese Ermittlung ermöglichte den Einschluss der Patienten mit unvollständigem Datensatz zur Erstellung des modifizierten APACHE II Scores.

Eine weitere Limitation ist die Dokumentation in Form eines Entlassungsbriefes, da der Zeitpunkt des Ereigniseintrittes bei dieser Dokumentationsform nicht eruiert werden kann. Die Prävalenz aller erhobenen Daten wurde daher über die gesamte Liegedauer bestimmt [vgl. Kapitel 4.3.1].

Der Vorteil einer retrospektiven Datenanalyse ist die Möglichkeit des schnellen und breiten Zugriffs auf sämtliche elektronisch hinterlegten Daten der Patienten. Es konnte eine umfassende Datenbank angelegt werden, die als Grundlage für die statistischen Analysen diene.

6.2.6 Beeinflussende Faktoren

Der Einfluss eines einzelnen Faktors kann in einer retrospektiven Studie nicht unabhängig von weiteren Störfaktoren geprüft werden. Daher ist es notwendig beeinflussende Störfaktoren zur Vermeidung eines Confoundings in der Auswertung zu berücksichtigen. Weiterhin ist eine kausale Interpretation der Ergebnisse nur möglich, wenn alle relevanten unabhängigen Variablen in der Auswertung berücksichtigt werden. Ein Omitted-variable Bias, welches eine Verzerrung von Daten durch Vernachlässigung wichtiger Faktoren beschreibt, wird somit verringert oder sogar vermieden.

Zudem sind diese Faktoren wichtig zur Beschreibung des Komorbiditätsprofils, da die Pneumonie-Diagnosen nicht als Kovariable genutzt wurden [vgl. Kapitel 2.1.1, 4.3.4]. Bereits vor Beginn der Arbeit wurden Überlegungen angestellt, welche Faktoren die Komorbidität der Patienten geeignet beschreiben. Zur Anlehnung an die Beschreibungen von Ewig et al 2009, Jackson et al 2004 und Koulenti et al 2009 wurden folgende Faktoren als Untersuchungsvariablen festgelegt.

Zu diesen gehörten das Geschlecht, das Alter und die Einschätzung der prähospitalen Mobilität, sodass die Beurteilung der körperlichen Aktivität und damit verbunden auch der Fähigkeit zur tiefen Inspiration und der ausreichenden Lungendurchblutung ermöglicht wurde. Weiterhin wurde die Notwendigkeit einer Pflegeheimbetreuung zur Beurteilung eines möglichen Einflusses auf den Krankheitsverlauf festgelegt. Ein vorbestehendes Organversagen wurde als Kovariable festgelegt, um bereits multimorbide Patienten von weniger morbidem Patienten zu unterscheiden und hinsichtlich des primären Endpunktes des „neuen“ Organversagens zu qualifizieren. Ein modifizierter APACHE II Score wurde basierend auf dem evidenzbasierten APACHE II Score zur Darstellung der Gesamtmorbidität entwickelt [Knaus et al 1985]. Zudem spielen auch weitere Medikamente mit ASS-ähnlichem Wirkungs- und Nebenwirkungs-Profil eine Rolle (Komedikamente). Zu diesen gehören weitere TAH, Kumarine, Heparine sowie neuere OAK [Lüllmann et al 2010]. Neben ASS zeigten auch NSAIDs einen positiven Effekt auf die Mortalität bei Patienten mit einer Sepsis. Ein Benefit bei gleichzeitiger Gabe von ASS und NSAIDs hob sich allerdings auf [Eisen et al 2012]. Weiterhin zeigten auch Statine einen Einfluss auf die Mortalität bei Patienten mit einer Sepsis. Bei gleichzeitiger Gabe von ASS und Statinen konnten in der Studie von Sanchez et al 2012 ein positiver Effekt durch ein geringeres Auftreten von Lungenschädigungen und schwerer Sepsis gezeigt werden. Die NSAIDs und Statine wurden neben weiteren TAH und Heparinen zur Vermeidung eines möglichen Confoundings ebenfalls berücksichtigt.

Eine Vorbehandlung mit Antibiotika deutet auf einen bereits länger bestehenden und eventuell protrahierten Krankheitsverlauf sowie ein mögliches Nichtansprechen auf das verordnete Antibiotikum hin. Eine Vorbehandlung mit Immunsuppressiva ist mit einem erhöhten Infektionsrisiko und einem erhöhten Komorbiditätsprofil verbunden [Lüllmann et al 2010]. Ein Confounding wird durch die Berücksichtigung dieser Vorbehandlungen mit Antibiotika und Immunsuppressiva vermieden.

Es wurden die internistischen, neurologischen und psychiatrischen Nebendiagnosen dokumentiert und zur Vermeidung zu geringer Patientenzahlen teilweise zusammengefasst. Dabei war die Berücksichtigung der Nebendiagnose COPD zur Vermeidung eines Confoundings wichtig, da eine exazerbierte COPD nicht klar abgrenzbar zur Diagnose einer CAP ist [vgl. Kapitel 2.1.3].

Die verschiedenen Nebendiagnosen können sowohl die primären Endpunkte als auch die sekundären Endpunkte stark beeinflussen und wurden zur Vermeidung eines Confoundings, wie in Kapitel 4.3.4 beschrieben, als Kovariablen in den Regressionsanalysen berücksichtigt.

6.2.7 Auswertung der evidenzbasierten APACHE II und SOFA Scores

Der 1985 entwickelte APACHE II Score dient der Evaluierung der Krankheitsschwere von Patienten auf Intensivstationen und der Einschätzung der Mortalität anhand von Laborwerten, diagnostischen Befunden und anamnestischen Angaben [Chiavone et Sens 2003, Knaus et al 1985] [vgl. Kapitel 4.3.4]. Der evidenzbasierte SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Scores [Jones et al 2009] ermittelt die Überlebenschancen anhand von organspezifischen Parametern. Eine Charakterisierung der Morbidität durch die tägliche Erhebung des evidenzbasierten APACHE II sowie des evidenzbasierten SOFA Scores war in dieser Studie nicht möglich. Diese Scores werden routinemäßig ausschließlich für intensivstationäre Patienten erhoben. Das heißt, dass diese Scores retrospektiv nur für 30,7 % der Patienten und jeweils nur für die ITS-Aufenthaltsdauer verfügbar waren [vgl. Tab. 5.18].

Der APACHE II Score der ITS-Patienten lag im maximalen Median bei 24 Punkten und zeigte keine signifikanten Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test zwischen den ASS-Gruppen (Dauer-ASS-Gruppe mit $p=0,116$ und Neu-ASS-Gruppe mit $p=0,518$ jeweils gegenüber der Gruppe ohne ASS). Der maximale Median des SOFA Scores betrug für die ITS-Patienten sechs Punkte und zeigte im Mann-Whitney-U-Test ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den ASS-Gruppen (Dauer-ASS-Gruppe mit $p=0,914$ und Neu-ASS-Gruppe mit $p=0,555$ jeweils gegenüber der Gruppe ohne ASS). Auf die erweiterte statistische Analyse dieser Scores wurde aufgrund der geringen Fallzahl und folglich geringen Aussagekraft verzichtet.

6.2.8 Erstellung eines modifizierten APACHE II Scores

In dieser Studie wurde zur Beurteilung der Gesamtmorbidität aller Patienten ein modifizierter Score entwickelt. Dabei wurde für jeden Patienten jeweils ein Wert über die gesamte Aufenthaltsdauer ermittelt. Bei der Erhebung der Variablen für den modifizierten Score waren Abweichungen vom Original notwendig, weil für Patienten auf einer Normalstation Vitalparametern und Laborwerten nicht täglich erhoben und im Arztbrief dokumentiert wurden [vgl. Tab. 4.4 und Tab. 4.5]. Weiterhin waren Abweichungen in der Erhebung der Variablen nicht zu vermeiden. Dies betraf die Art der Temperaturmessung, die retrospektiv nicht eruierbar war und die Oxygenierung. Der FiO_2 kann nur durch kontrollierte Zufuhr einer konstanten Sauerstoffmenge bestimmt werden, was bei einer Sauerstoffzufuhr per Nasensonde nicht möglich ist. Auf die Untersuchungsvariable des arteriellen pH-Wertes wurde verzichtet, weil dieser nicht routinemäßig für alle Patienten bestimmt wurde. Die Glasgow-Coma-Scale wurde durch die Dokumentation einer Änderung des Bewusstseinszustands ersetzt. Eine qualitative Bewusstseinsstörung wurde dabei mit einem Punkt und eine quantitative Bewusstseinsstörungen aufsteigend mit zwei bis vier Punkten bewertet. Die Vitalparameter und Laborwerte wurden für alle Patienten routinemäßig in der ZNA am Aufnahmetag erhoben, sodass diese Variablen des Aufnahmetages in den Score einfließen konnten. Eine notwendige maschinelle Beatmung, ein akutes Nierenversagen und der höchste Wert einer Bewusstseinsstörung wurden kumulativ über die gesamte Liegedauer erhoben. Die weiteren Angaben des modifizierten APACHE II Scores beruhten ausschließlich auf anamnestischen Beschreibungen in den Arztbriefen. Hier konnten retrospektiv die Ätiologie und die Diagnosesicherung nicht sicher nachvollzogen werden, sodass die Anamnese Punkte des Scores im Vergleich zum Original für chronische Erkrankungen abgewandelt wurden [vgl. Tab. 4.4, Tab. 4.5 und Tab. 4.6].

Der modifizierte Score berücksichtigte die Vitalparameter und Laborwerte des Aufnahmetages, akute Organinsuffizienzen und chronische Diagnosen, sodass über die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer ein Kumulativwert für die aktuelle Gesamtmorbidität ermitteln ließ. Er diene einerseits der Charakterisierung der Studienpopulation und andererseits als Kovariable in den statistischen Regressionsanalysen [vgl. Kapitel 5.1.4 und 5.2]. Zur Beurteilung der zu erwartenden Mortalitätsrate diene trotz Verzicht auf den Parameter des pH-Wertes die Auswertungsskala von Chivone et Sens 2003.

6.2.9 Beeinflussung der Studienendpunkte Mortalität und Organversagen

Es besteht die Möglichkeit aufgrund einer ablehnenden Haltung von Seiten des Patienten oder dessen Angehörigen gegenüber lebenserhaltender Maßnahmen und/oder einer Reanimation die

Mortalität zwischen den Patientengruppen und so die Studienergebnisse zu beeinflussen. Dies gilt ebenso für das Organversagen. Die Definitionen der primären Studienendpunkte Mortalität und Organversagen wurden in Kapitel 4.3.2 beschrieben. Da nicht alle Organsysteme bei einem Organversagen als Diagnose in den Arztbriefen erwähnt werden, wurden für ein sogenanntes „allgemeines“, „neues“ und „vorbestehendes“ Organversagen jeweils in den Arztbriefen dokumentierte organspezifische Symptome oder Therapiemaßnahmen verifiziert. Das bedeutet, dass ein Organversagen nur für Patienten gewertet wurde, wenn entsprechende Therapiemaßnahmen, wie in Tab. 4.2 beschrieben, durchgeführt wurden.

Durch die möglicherweise abgelehnten Therapiemaßnahmen und den damit verbundenen möglichen vorzeitigen Tod folgt auch eine Verzerrung des sekundären Endpunktes der Aufenthaltsdauern der Patienten.

Um eine Datenverzerrung (Confounding) zu vermeiden, wurde die Studienpopulation bezüglich einer dokumentierten Therapieeinschränkung, wie eine Patientenverfügung oder mündliche Therapielimitierungen analysiert. Sowohl für die Patientenverfügungen als auch mündliche Therapielimitierungen zeigten sich im χ^2 -Test nach Pearson keine Unterschiede zwischen den ASS-Gruppen. Eine Patientenverfügung besaßen 3,3 % der gesamten Studienpopulation (Dauer-ASS-Gruppe mit $p=0,926$ und Neu-ASS-Gruppe mit $p=0,923$ jeweils gegenüber der Gruppe ohne ASS). Eine mündliche Therapielimitierung wurde für 14,8 % der Studienpopulation vereinbart (Dauer-ASS-Gruppe mit $p=0,614$ und Neu-ASS-Gruppe mit $p=0,274$ jeweils gegenüber der Gruppe ohne ASS). Dabei zeigte sich, dass 71,2 % aller verstorbenen Patienten eine Patientenverfügung besaßen oder eine mündliche Therapielimitierung vereinbart wurde. Eine Therapieeinschränkung wurde bei diesen Patienten möglicherweise bei absehbarem Versterben vereinbart.

Dies zeigt, dass eine Therapieeinschränkung die Studienendpunkte für alle ASS-Gruppen gleichermaßen beeinflusst, sodass sie die Aussagen der statistischen Analysen nicht verzerren.

Da die Therapieeinschränkungen in den ASS-Gruppen gleichermaßen erfolgten, wurde auf eine weitere Differenzierung und Berücksichtigung in den Regressionsanalysen verzichtet. Zudem würden eine exakte Überprüfung der jeweiligen Therapieeinschränkungen und deren Auswirkung auf die Studienziele den Umfang dieser Arbeit übersteigen. An dieser Stelle wird die Untersuchung der Therapieeinschränkung in separaten Studien empfohlen.

6.3 Vergleichbarkeit der Daten und Charakterisierung der Studienpopulation

6.3.1 Charakterisierung der diagnostizierten Pneumonie-Diagnosen

Um eine vergleichbare immunologische und damit auch hämostaseologische Reaktion nachvollziehen zu können [vgl. Kapitel 2.3.2], wurde in dieser Studie die Pneumonie als Schlüsseldiagnose verwendet. Die Infektion der Lunge wurde in dieser Studie für alle Patienten als gemeinsamer inflammatorischer Fokus betrachtet.

Die Klassifizierung der jeweiligen Pneumonie-Diagnosen erfolgte in den Arztbriefen jeweils unter Einschätzung des behandelnden Arztes. Die Diagnosen werden im klinischen Alltag vor allem aus diagnostischer und therapeutischer Relevanz nach verschiedenen Einteilungsprinzipien gestellt [vgl. Kapitel 2.1.1]. Sie sind aufgrund der unterschiedlich gewählten Einteilungsprinzipien und demnach auch unterschiedlicher Ätiologie nicht miteinander vergleichbar oder ineinander überführbar. Die Pneumonie-Diagnosen konnten deshalb ausschließlich deskriptiv analysiert und in den Regressionsanalysen nicht als Kovariable berücksichtigt werden.

Da die jeweiligen Pneumonien sich in ihrer Ätiologie unterscheiden und unterschiedliche Krankheitsverläufe zu erwarten sind [Herold 2015] [vgl. Kapitel 2.1], wurden die Komorbiditätsprofile der Patienten möglichst detailliert erhoben [vgl. Kapitel 4.3.4 und 6.2.6].

Folgende Pneumonie-Diagnosen wurden in der gesamten Studienkohorte diagnostiziert:

Eine lobäre Pneumonie wurde mit einer Häufigkeit von 7,4 %, eine lobuläre Pneumonie mit 16,7 %, eine CAP mit 40,3 %, eine HAP mit 12,1 %, eine Stauungspneumonie mit 12,9 %, eine Aspirationspneumonie mit 5,2 % und eine atypische Pneumonie mit 5,5 % diagnostiziert. Zur Prüfung der Signifikanz ergaben sich im χ^2 -Test nach Pearson folgende Ergebnisse: Patienten mit Dauer-ASS-Medikation zeigten gegenüber den Patienten ohne ASS-Medikation eine signifikant häufigere Diagnosestellung einer Stauungs- und Aspirationspneumonie (19 % vs. 7,9 %, $p=0,003$ und 9,5 % vs. 2,8 %, $p=0,008$). Die erhöhten Inzidenzen einer Stauungs- und Aspirationspneumonie gingen mit einem signifikant höheren Alter [vgl. Tab. 5.3], einer signifikant stärker eingeschränkten prähospitalen Mobilität [vgl. Tab. 5.6] und erhöhten Inzidenzen von kardiovaskulären Nebendiagnosen [vgl. Tab. 5.9] einher. Die weiteren Pneumonie-Diagnosen wiesen in der Häufigkeitsverteilung zwischen den ASS-Gruppen keine Unterschiede auf.

Diese Pneumonie-Diagnosen werden durch die genannten Faktoren verursacht bzw. begünstigt [Herold 2015]. Diese Unterschiede zwischen den ASS-Gruppen wurden ausreichend durch das Komorbiditätsprofil beschrieben, sodass eine Vergleichbarkeit der ASS-Gruppen auch ohne Berücksichtigung der Pneumonie-Diagnosen gegeben ist.

6.3.2 Charakterisierung und Vergleichbarkeit der ASS-Medikation

Die Studienpopulation zeigte eine ASS-Medikations-Rate von insgesamt 41,1 % (31,8 % Dauer-ASS und 9,3 % Neu-ASS) [vgl. Tab. 5.1]. Dies entsprach etwa dem Doppelten der erwarteten Rate von Patienten mit einer ASS-Medikation [vgl. Kapitel 4.2.1]. Die zu erwartende Rate ging aus der Studie von Winning et al 2009 hervor. Hier wurden 224 Patienten mit einer CAP über einen Erhebungszeitraum von fünf Jahren beobachtet. Dabei erhielten etwa 20 % der Patienten eine ASS-Medikation. Es ist anzumerken, dass diese Patientendaten in dem Zeitraum von etwa 2003 bis 2005 erhoben wurden und aktuell bereits 12 Jahre alt waren. Zudem wurden ausschließlich CAP-Patienten untersucht, die im Vergleich zu Patienten mit einer Stauungs-, Aspirationspneumonie oder einer HAP potentiell jünger sind und eine geringere Komorbidität aufweisen. Folglich ist bei diesen Patienten eine geringere ASS-Rate zu erwarten. Eine weitere Ursache für die Differenz der ASS-Rate könnte das bis vor wenigen Jahren häufige Absetzen der ASS-Medikation zur Vermeidung möglicher Blutungskomplikationen sein. Verschiedene Studien zeigten, dass das Absetzen von ASS nach Möglichkeit vermieden werden sollte [Collet et al 2000, Gerstein et al 2006].

In einer aktuellen Studie von Falcone et al 2015 wurden 1005 CAP-Patienten untersucht. Hier lag die ASS-Rate bei 38,8 %. Diese Zahl ist mit der ASS-Rate bei den Pneumonie-Patienten der vorgelegten Studie vergleichbar. Eine Reliabilität der Daten hinsichtlich der ASS-Medikation ist trotz Abweichung von der erwarteten Rate bei Vergleichen mit aktuellen Studien anzunehmen.

6.3.3 Charakterisierung und Vergleichbarkeit epidemiologischer Daten

In der vorgelegten Studie waren mit einem Anteil von 57,3 % deutlich mehr Männer als Frauen vertreten. In der Gruppe der Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation zeigte sich ein Trend zu einem größeren Anteil an Männern im Vergleich zur Gruppe ohne ASS-Medikation (63,8 % vs. 53,5 %). Die Gruppe mit Neu-ASS zeigte mit einem Männeranteil von 58,8% keine Signifikanz [vgl. Tab. 5.2].

Einen erhöhten Männeranteil bei Pneumonie-Erkrankungen zeigten bereits Studien wie Ewig et al 2009 mit 54,5 % und Falcone et al 2015 mit 58,7 %. Die Studie von Eisen et al 2012 zeigte bei Sepsis-Patienten mit einer ASS-Medikation ebenfalls einen erhöhten Männeranteil im Vergleich zu Patienten ohne ASS (70,7 % vs. 58,7 %). Ebenso zeigte die Studie von Winning et al 2009 bei CAP-Patienten insgesamt einen erhöhten Männeranteil und zudem einen erhöhten Männeranteil bei Patienten mit einer plättchenhemmenden Therapie im Vergleich zu Patienten ohne diese Therapie (90,1 vs. 64,4 %). Ein höherer Anteil an Männern scheint demnach sowohl bei

Pneumonie- und Sepsis-Patienten als auch bei Patienten mit einer plättchenhemmenden Therapie (u.a. ASS) typisch zu sein.

Die eigene Studienkohorte war im Median 77 (IQR 67,5 bis 84) Jahre alt. Zudem waren Patienten mit einer Dauer- und Neu-ASS signifikant älter als Patienten ohne ASS (80 vs. 74 Jahre) [vgl. Tab. 5.3]. Das Alter lag in der Studie von Ewig et al 2009 bei CAP-Patienten im Median bei 76 Jahren. In den CAPNETZ®-Studien [Welte et Köhnlein 2009] waren über 50 % der hospitalisierten Patienten über 80 Jahre alt. In der Studie von Falcone et al 2015 lag das mittlere Alter von Patienten mit einer schwerer CAP und annähernder Normalverteilung bei etwa 74 Jahren. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den ASS-Gruppen. In der Studie von Kor et al 2011 waren nicht-chirurgische Patienten, welche ein Risiko für ein ALI besaßen und eine ASS-Medikation erhielten, im Median ebenfalls signifikant älter als Patienten ohne ASS (70 vs. 51 Jahre). In diesen Studien wurde ebenfalls beobachtet, dass die Pneumonie, insbesondere die CAP, und eine ASS-Medikation mit einem hohen Alter einhergingen.

Aktuelle Studien, wie Chen et al 2015 und Oz et al 2013, beobachteten bei Pneumonie-Patienten bzw. kritisch kranken Patienten hohe Morbiditäten. Die Inzidenzen eines Diabetes mellitus Typ II, einer arteriellen Hypertonie und chronischen Nierenerkrankungen waren bei Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation, wie in der eigenen Studie, erhöht.

Zusammenfassend zeigt dieser Vergleich, dass die epidemiologischen Daten der eigenen Studie mit den Daten anderer Studien übereinstimmen. Patienten mit einer Pneumonie und ASS-Medikation sind demnach männlich, älter und weisen eine höhere Morbidität auf. Die Vergleichbarkeit der eigenen Studienkohorte mit Pneumonie-Patienten und Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation anderer Studien ist demnach gegeben.

6.4 Interpretation und Vergleich der Ergebnisse

6.4.1 Interpretation und Vergleich der Ergebnisse der primären Endpunkte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der primären Endpunkte, wie in Kapitel 5.2.1 beschrieben, mit anderen Studien verglichen und interpretiert.

Einen Einfluss auf die **Mortalität** zeigten weder eine Dauer-ASS- noch eine Neu-ASS-Medikation.

Die Mortalität lag in der eigenen Studie bei 11,8 % und wies zwischen den ASS-Gruppen keine Unterschiede auf [vgl. Tab. 5.10].

Die Krankenhausmortalität bei CAP-Patienten wurde in den CAPNETZ®-Studien [Welte et Köhnlein 2012] mit 10 bis 15 % und in der Studie von Ewig et al 2009 mit 13,7 % und 14,4 % beschrieben. In den Leitlinien der VAP/HAP wurden Gesamltetalitäten von 16 % angegeben,

wobei die untersuchten Studien unterschiedliche Angaben von 10 bis 47 % machten. Die Mortalitätsdaten dieser Pneumonie-Studien sind mit den Daten der eigenen Studie vergleichbar.

In den Studien von Falcone et al 2015 und Eisen et al 2012 zeigte eine Dauer-ASS-Medikation bei Pneumonie- bzw. Sepsis-Patienten eine signifikant geringere Mortalität. In der Studie von Kor et al 2011 konnte zwischen den Gruppen mit und ASS bei Patienten mit einem Risiko für Lungenschädigungen keine Unterschiede hinsichtlich der Mortalität festgestellt werden. Hinsichtlich des Einflusses von ASS auf die Mortalität konnte im Vergleich mit vorangehenden Studien kein einheitliches Ergebnis nachgewiesen werden.

Auf die Entwicklung eines „neuen“ **Organversagens** zeigte eine Dauer- und Neu-ASS-Medikation keine signifikanten Einflüsse. Das „neue“ Organversagen hat, wie in Tab. 4.2 beschrieben eine eigene Definition, sodass eine direkte Vergleichbarkeit mit anderen Studien, die eigene Kriterien für ein Organversagen stellen, nicht möglich war. Ein Vergleich mit anderen Studien bezüglich eines ASS-Einflusses auf ein Organversagen bzw. Scores, welche die Organfunktion beschreiben ist dennoch möglich.

In der Studie von Winning et al 2010 wiesen intensivstationäre Patienten mit einer TAH-Medikation einen signifikant höheren APACHE II Score und damit eine höhere akute Morbidität auf. Die Studie von Falcone et al 2015 zeigte hinsichtlich des SOFA Scores keine Unterschiede zwischen den ASS-Gruppen. In der Studie von Eisen et al 2012 hatten Patienten mit einer ASS-Medikation ein signifikant höheres Risiko intubiert und beatmet zu werden. Sie hatten demnach ein höheres Risiko ein Lungenversagen zu entwickeln als Patienten ohne ASS-Medikation.

Wie in der eigenen Studie zeigten auch andere Studien, dass ASS bei Pneumonie- und Sepsis-Patienten keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Organversagens zeigte. Patienten mit einer ASS-Medikation wiesen zum Teil sogar ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Organversagens auf.

Eine Dauer- und Neu-ASS-Medikation zeigte in der eigenen Studie ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines **septischen Geschehens** (exkl. SIRS). Die Gruppe mit einer Dauer-ASS-Medikation zeigte in den Regressionsanalysen einen Trend zu einem höheren Risiko für ein septisches Geschehen. Insgesamt wurde ein septisches Geschehen bei 28,5 % der Studienkohorte festgestellt, dabei waren Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation signifikant häufiger betroffen als Patienten ohne ASS [vgl. Tab. 5.15].

Eine Dauer- und Neu-ASS-Medikation zeigte in der eigenen Studie ebenso keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung des separat betrachteten SIRS.

Da die SIRS und Sepsis sich in ihrer Pathogenese unterscheiden [vgl. Kapitel 2.2.3] separat analysiert. In den Ergebnissen der Regressionsanalysen zeigte sich keine Differenz in der Aussage [vgl. Kapitel 5.2.1].

Bezüglich der Sepsis-Raten zeigten verschiedene Studien unterschiedliche Ergebnisse. In der Studie von Kellum et al 2007 lag die Inzidenz einer schweren Sepsis bei CAP-Patienten bei 30,9 %. In der Studie von Falcone et al 2015 wurden für Pneumonie-Patienten nur die Diagnosen einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks betrachtet, wobei die Gruppe mit Dauer-ASS im Vergleich zur Gruppe ohne ASS eine signifikant geringere Häufigkeit aufwies (4,6 % vs. 11,5 %). Patienten der eigenen Studie zeigten für diese Diagnosen eine Rate von 13,8 % (mit Dauer-ASS) und 11,7 % (ohne ASS). In Winning et al 2010 betrug die Sepsis-Rate für ITS-Patienten in beiden ASS-Gruppen 45 %. Die Angaben der Sepsis-Raten schwanken stark, da die Kriterien der Sepsis-Schweregrade in den Studien unterschiedlich gewählt wurden und die Studienkohorten sich in ihrer Morbidität stark unterschieden. Einheitliche Effekte durch eine ASS-Medikation konnten daher nicht nachgewiesen werden [Akinosoglou et Alexopoulos 2014].

Eine Neu-ASS-Medikation wies hinsichtlich der primären Endpunkte keine Unterschiede im Vergleich zur Gruppe ohne eine Dauer-ASS-Medikation auf. Vergleiche von Pneumonie-Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation waren nicht möglich, da eine solche Medikation in anderen Studien bisher nicht berücksichtigt wurde.

Ein möglicher positiver Einfluss durch ASS in der eigenen Studie ist möglicherweise dadurch gekennzeichnet, dass Patienten mit Dauer-ASS-Medikation signifikant älter und morbiditer waren, höhere Risiken für ein septisches Geschehen sowie arterielle thrombembolische Komplikationen zeigten und dennoch keine Unterschiede in der Mortalität aufwiesen. Für Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation kann ein ähnlicher positiver Effekt vermutet werden, da diese Patientengruppe ebenfalls signifikant älter, signifikant häufiger kardiovaskulär vorerkrankt war sowie ein signifikant höheres Risiko für arterielle thrombembolische Komplikationen aufwies.

Es bestand kein Zusammenhang für Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Trotz einer signifikant erhöhten Gesamtmorbidität unterschieden sich diese Patienten nicht hinsichtlich der Mortalität gegenüber den Patienten ohne ASS mit signifikant geringerer Morbidität. Diese Aussage unterstützt die o.g. Vermutung eines Vorteils durch eine Dauer-ASS-Medikation.

Bereits verschiedene vorbestehende Studien zeigten hinsichtlich eines Einflusses durch ASS auf die Mortalität, ein Organversagen und die Sepsis verschiedene Ergebnisse, sodass einheitliche Aussagen nicht getroffen werden konnten [Akinosoglou et Alexopoulos 2014]. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die Studienpopulationen der verschiedenen Studien sich in ihrer

Charakteristik und auch den Definitionen eines Organversagens und einer Sepsis unterscheiden. Ein direkter Vergleich ist somit nur eingeschränkt möglich.

Die Analysen der primären Endpunkte wurden möglicherweise trotz der Berücksichtigung in statistischen Regressionsanalysen durch weitere Nebendiagnosen und Komedikamente beeinflusst. Es gibt Hinweise, wie bereits in Kapitel 6.2.6 beschrieben, dass die Wirkung von ASS durch Statine, weitere TAH und NSAIDs beeinflusst wird [Chen et al 2015, Otto et al 2013, Sanchez et al 2012, Sossdorf et al 2013].

Eine weitere mögliche Erklärung könnte eine vorbestehende moderate chronische Inflammation sein. In der retrospektiven Studie von Otto et al 2013 wurden neben Vorteilen durch eine ASS-Medikation zusätzliche Vorteile für Patienten mit einer Arteriosklerose herausgefunden. Bereits in den Publikationen von Blake et Ridker 2002 und Steffens et Mach 2004 wurde eine höhere Resistenz gegenüber einem massiven Zytokin-Anstieg während eines septischen Geschehens beschrieben [vgl. Kapitel 2.1.2]. Eine solche Resistenz entstehe durch eine chronische Inflammation, wie z.B. einer Arteriosklerose, sodass mildere Verläufe bei schweren Infektionen zu erwarten sind.

Neben einer ASS-Medikation wurden die in Kapitel 4.3.4 beschriebenen Kovariablen in den Regressionsanalysen berücksichtigt. Dabei zeigten verschiedene Faktoren einen Einfluss auf die primären Endpunkte der eigenen Studie.

Das männliche Geschlecht zeigte gegenüber dem weiblichen Geschlecht ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko. Die Studie von Welte et Köhnlein 2009 beschrieb ebenfalls, dass zu den wichtigsten Risikofaktoren für ein höheres Mortalitätsrisiko bei Pneumonie-Patienten unter anderem das männliche Geschlecht zählte, wie bereits in Kapitel 6.3.3 beschrieben.

Eine Medikation mit Statinen bewirkte in der eigenen Studie eine signifikante Verringerung des Mortalitätsrisikos, jedoch nicht des Risikos zur Entwicklung einer Sepsis. In der Studie von Sanchez et al 2012 wurde ebenfalls ein positiver Effekt durch Statine beobachtet, wie bereits in Kapitel 6.2.6 beschrieben. Hier zeigte die Kombinationsmedikation von Statinen mit ASS das geringste Risiko für die Entwicklung einer Lungenschädigungen und einer schwerer Sepsis. In der Studie von Sossdorf et al 2013 zeigten auch NSAIDs Vorteile bei septischen Patienten. In Kombination mit einer ASS-Medikation hob sich dieser Effekt allerdings auf. TAH, wie Clopidogrel, zeigten bei singulärer Gabe bei Patienten mit einer Sepsis in der Studie von Otto et al 2013 die gleichen positiven Effekte wie eine ASS-Medikation. Hier spielen wahrscheinlich Interaktionen zwischen NSAIDs, Statinen und ASS eine Rolle, die die Studienendpunkte beeinflussen und so zu teilweise widersprüchlichen Aussagen führen. Eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos, des Risikos für die Entwicklung eines septischen Geschehens und „neuen“

Organversagens zeigten in der eigenen Studie jeweils signifikante Zusammenhänge mit einer eingeschränkten prähospitalen Mobilität. Eine Bewegungseinschränkung war demnach mit einer erhöhten Komplikationsrate und Mortalität während einer Infektion, wie der Pneumonie, verbunden.

Patienten mit einer Dauer- und einer Neu-ASS-Medikation wiesen einen signifikant erhöhten modifizierten APACHE II Score auf. Die höhere Gesamtmorbidität, welche durch diesen Score dargestellt wurde, korrelierte signifikant mit dem Mortalitätsrisiko, dem Risiko für das Auftreten eines "neuen" Organversagens und eines septischen Geschehens.

Zusammenfassend zeigte sich, dass ein eindeutiger Einfluss durch eine ASS-Medikation hinsichtlich der primären Endpunkte in dieser Studie nicht vorgelegt werden konnte. Bereits Daten der Literatur divergierten bezüglich eines Einflusses von ASS auf die Mortalität, die Entwicklung eines Organversagens und einer Sepsis [Akinosoglou et Alexopoulos 2014]. Bereits bekannte Einflussgrößen, wie das Geschlecht und die Medikation mit Statinen konnten in dieser Studie bestätigt werden.

6.4.2 Interpretation und Vergleich der sekundären Endpunkte

Im Folgenden werden die Ergebnisse der sekundären Endpunkte, wie in Kapitel 5.2.2 beschrieben, interpretiert.

Für die **Krankenhaus-** und **ITS-Aufenthaltsdauer** konnten auch unter Berücksichtigung der geriatrischen Behandlungsdauer keine positiven Effekte durch eine Dauer- und eine Neu-ASS-Medikation nachgewiesen werden.

Verstorbene Patienten wurden von dieser Analyse zur Vermeidung eines Confoundings ausgeschlossen. Für die ITS-Aufenthaltsdauer ist anzumerken, dass ausschließlich ITS-Patienten analysiert wurden. Damit sinkt die Power und demzufolge die Aussagekraft der Ergebnisse für die Analysen der ITS-Aufenthaltsdauern. Zur Ermöglichung einer graphischen Darstellung und eines Vergleiches mit anderen Studien wurde dennoch die Cox-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Kovariablen, wie in Kapitel 4.5.3 beschrieben, durchgeführt.

In den Regressionsanalysen zeigten sich für Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation weder für die gesamte Krankenhaus- noch für die ITS-Aufenthaltsdauer Unterschiede im Vergleich zu Patienten ohne eine ASS-Medikation. Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation wiesen ein signifikant höheres Risiko für eine längere gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer auf. Zudem zeigten sie eine signifikant häufigere ITS-Notwendigkeit sowie einen Trend zu einer häufigeren geriatrischen Behandlung im Vergleich zu Patienten ohne ASS. Ein Grund hierfür könnte die zusätzliche Morbidität durch arterielle thrombembolischen Komplikationen, wie ein Myokard-

infarkt oder ein Apoplex sein. Diese Erkrankungen erfordern oftmals eine intensivmedizinische Behandlung und/oder eine anschließende geriatrische Behandlung [Stat. BA Diagnosedaten 2015]. Die tatsächliche ITS-Aufenthaltsdauer der Neu-ASS-Gruppe und das Risiko für einen längeren ITS-Aufenthalt unterschieden sich nicht im Vergleich zur Gruppe ohne ASS.

Im Vergleich zur eigenen Studie zeigte die Studie von Winning et al 2009 ein geringeres Risiko für die ITS-Notwendigkeit bei Patienten mit plättchenhemmender Therapie. Die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer zeigte für die Patienten dieser Studie jedoch keine Unterschiede. In der Studie von Eisen et al 2012 wurde sowohl ein signifikant höheres Risiko für eine längere ITS- als auch eine längere gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer für Patienten mit einer ASS-Medikation festgestellt. In der Studie von Kor et al 2011 zeigten sich wiederum keine Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne ASS.

Ein Vergleich für Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation war nicht möglich, da sie in diesen Studien nicht berücksichtigt wurden.

Es kommen unterschiedliche Ursachen für diese uneinheitlichen Ergebnisse zwischen den Studien in Betracht. In den o.g. Studien wurden Patienten mit Infektionen, SIRS, Sepsis oder Patienten mit einem Risiko für ein ALI untersucht. Demnach wurde der Einfluss einer ASS-Medikation sowohl in den o.g. als auch in der eigenen Studie für Patienten mit einer Inflammation untersucht, sodass von einer Vergleichbarkeit der Studienkohorten ausgegangen werden kann. Dennoch scheint der Einfluss durch ASS, wie bereits in Kapitel 6.4.1 beschrieben, nicht gleichermaßen ausgeprägt zu sein. Eine weitere Rolle spielt die Verzerrung der Ergebnisse durch Komorbiditäten und Komedikamente trotz der Berücksichtigung dieser als Regressoren in den Regressionsanalysen.

In den Cox-Regressionen zeigten folgende Regressoren Vorteile durch ein verringertes Risiko für eine längere gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer. Die Medikation mit anderen TAH als ASS und Heparinen, eine eingeschränkte prähospitaler Mobilität, eine höhere Score-Punktzahl des modifizierten APACHE II Scores, „hepatobiliäre“ und „nephrologische Erkrankungen“ verringerten das Risiko für einen längeren Krankenhausaufenthalt. Möglicherweise stehen diese Medikationen und Komorbiditäten im Zusammenhang mit einer chronischen Inflammation, wie z.B. einer bisher nicht diagnostizierten Arteriosklerose [vgl. Kapitel 6.2.6 und 6.4.1] oder bieten möglicherweise einen eigenen Schutzfaktor, sodass durch diese ein Vorteil hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer diskutiert werden kann. Medikamenteninteraktionen wurden bereits in den vorausgehenden Kapiteln beschrieben. Das männliche Geschlecht und die Medikationen OAK zeigten einen Trend oder eine Signifikanz für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt auf. Das männliche Geschlecht ist ein bereits bekannter Risikofaktor für Komplikationen und schwere Krankheitsverläufe [vgl. Kapitel 6.3.3]. Eine Therapie mit OAK setzt entsprechende Vorerkrank-

ungen voraus und ist möglicherweise mit Blutungskomplikationen verbunden [Herold 2015], sodass sie dadurch ein prolongierter Krankenhausaufenthalt erklären lässt. Ein „vorbestehendes“ Organversagen wies ein signifikant höheres Risiko für eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer auf. Das heißt, dass der Einfluss eines „vorbestehenden“ Organversagens sich vom Einfluss des modifizierten APACHE II Scores differenziert. Eine definierte und spezifische Organdysfunktion erhöht demnach das Risiko für einen längeren Krankenhausaufenthalt, während die Gesamtmorbidität dieses Risiko verringerte.

Das Risiko für einen längeren ITS-Aufenthalt verringerten gerinnungsbeeinflussende und immunmodulierende Medikamente, eine eingeschränkte prähospitale Mobilität sowie eine höhere Score-Punktzahl des modifizierten APACHE II Scores. Auch hier sind eine mögliche chronische Inflammation oder eigenständige Schutzfaktoren als mögliche Erklärung zu diskutieren. Die Aussagekraft ist aufgrund der geringeren Patientenzahl jedoch geringer (s. oben).

Hinsichtlich der **arteriellen Komplikationen** zeigten Patienten sowohl mit einer Dauer-ASS- als auch einer Neu-ASS-Medikation in den Regressionsanalysen signifikant erhöhte Risiken [vgl. Kapitel 4.3.3 und Kapitel 5.2.2]. Dies bedeutet, dass eine bereits prähospitale Dauer-ASS-Medikation zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse bei den untersuchten Patienten nicht ausreichend wirksam war. Die Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation erhielten eine ASS-Medikation wahrscheinlich aufgrund einer neu aufgetretenen arteriellen Komplikationen [Diener et al 2005, Schuler et al 2013].

Die Studie von Eisen et al 2012 zeigte bezüglich eines akuten Myokardinfarktes keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne ASS-Medikation. Ein Vergleich mit den aktuellen retro- und prospektiven Studien, wie Chen et al 2015, Falcone et al 2015 und Kor et al 2011 zur Untersuchung eines ASS-Effektes war nicht möglich, da weder venöse noch arterielle Komplikationen berücksichtigt wurden. Eine mögliche Erklärung für das signifikant häufigere Auftreten arterieller Komplikationen ist neben der Überlagerung der Effekte durch verschiedene Komorbiditäten und Komedikamente sowie eine mögliche Resistenz gegenüber ASS. Eine solche Resistenz gegenüber ASS wurde bereits in verschiedenen Studien beschrieben. Bereits in der Studie von Kastrati et al 2000 wurden genetische Polymorphismen beschrieben, die mit einer erhöhten Plättchenaktivierung und einer geringeren Wirksamkeit von ASS einhergingen. In Gum et al 2001 waren Frauen und Nichtraucher häufiger von einer solchen ASS-Resistenz betroffen. Es bestand ein Trend zu einem höheren Alter. Zusammenhänge zwischen einer ASS-Resistenz und weiteren Faktoren, wie der Thrombozytenzahl, eines Diabetes mellitus Typ II, renalen und hepatischen Erkrankungen konnten in dieser Studie nicht festgestellt werden. Die Studie von Habizal et al 2015, welche eine ASS-Resistenz bei Patienten Diabetes mellitus Typ II untersuchte, konnte weder

zwischen dem Langzeitblutzuckerwert HbA1c, dem Entzündungswert CrP, dem Alter, der ASS-Dosis noch anderen Komorbiditäten und der ASS-Resistenz Zusammenhänge feststellen. Die Studie von Bednar et al 2009 beschrieb einen signifikanten Anstieg der Thrombozytenaggregabilität zwei Tage nach einer Bypass-OP trotz doppelter ASS-Dosis. Möglicherweise besteht zusätzlich zu den genetisch bedingten Polymorphismen eine erhöhte Aggregabilität bei stark aktiviertem Immun- und Gerinnungssystem, wie es postoperativ und auch bei schweren Infektionen der Fall ist [vgl. Kapitel 2.3.2].

In der eigenen Studie zeigten die Komedikationen mit TAH, OAK und NSAIDs sowie Immunsuppressiva signifikante Einflüsse auf ein erhöhtes Risiko für arterielle Komplikationen. Hier kann ebenfalls eine unzureichende Wirkung von TAH und OAK bei Patienten mit einer Pneumonie angenommen werden. Wie bereits in Kapitel 6.2.6 beschrieben, scheinen NSAIDs die Effekte von ASS aufzuheben, zudem stehen sie als eigenständiger Faktor mit einem erhöhten Risiko für arterielle Komplikationen im Zusammenhang. Eine Unterbringung im Pflegeheim und ein Z.n. maligner Erkrankung waren mit einem verringerten Risiko für arterielle Komplikationen verbunden. An dieser Stelle kommt ebenfalls, wie bereits in Kapitel 6.4.1 beschrieben, eine chronische Inflammation als möglicher positiver Einfluss in Betracht, da eine solche für Patienten mit diesen Merkmalen angenommen werden kann.

Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation zeigten ein geringeres Risiko für **venöse Komplikationen**. Signifikante Werte konnten hier aufgrund der geringen Fallzahl nicht erreicht werden. Für Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation zeigten im Vergleich zu Patienten ohne ASS keine Unterschiede.

Ein Vergleich mit anderen aktuellen Studien [Chen et al 2015, Eisen et al 2012, Falcone et al 2015, Kor et al 2011], welche die Auswirkung von ASS auf Patienten mit Infektionen untersuchten, war nicht möglich, da diese das Auftreten von venösen Thrombosen in ihren Untersuchungen nicht berücksichtigten.

Die Studie von Stewart et Freshour 2013, welche die Wirksamkeit von ASS als Thromboseprophylaxe untersuchte, zeigte ein verringertes Thromboserisiko bei Patienten mit einer Dauer-ASS-Medikation. Die bisherigen Annahmen, dass ASS ausschließlich thrombembolische Komplikationen im arteriellen System verhindere, sollte in zukünftigen prospektiven Studien überprüft werden. Ein Vergleich für Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation war nicht möglich, da diese in anderen Studien nicht berücksichtigt wurde.

In der eigenen Studie steht die Medikation mit Heparinen in signifikantem Zusammenhang mit dem Auftreten venöser Komplikationen. Die starke Korrelation dieses Regressors mit der

abhängigen Variable lässt sich dadurch erklären, dass alle Patienten mit einer venösen Komplikation leitliniengerecht eine Behandlung mit Heparinen erhielten [Encke et al 2015]. Eine Herzinsuffizienz (NYHA I-III) ging mit einem geringeren Risiko und eine „hepatobiliäre Erkrankung“ mit einem höheren Risiko für eine venöse Komplikation einher. Lebererkrankungen und zirrhotische Erkrankungen mit einem Mangel an Gerinnungsfaktoren sowie gerinnungshemmenden Faktoren sind bekannte Risikofaktoren für venöse Thrombosen [Herold 2015].

Das Risiko für **Blutungskomplikationen** war unter Berücksichtigung der Kovariablen für alle ASS-Gruppen gleich. Eine ASS-Medikation verursacht scheinbar auch bei schwer kranken Patienten kein erhöhtes Blutungsrisiko.

Die Studien von Eisen et al 2012 und Winning et al 2010 zeigten ebenfalls kein erhöhtes Blutungsrisiko bei Patienten mit einer ASS-Medikation. Ein Vergleich für Patienten mit einer Neu-ASS-Medikation war nicht möglich, da diese in anderen Studien nicht berücksichtigt wurde.

In der eigenen Studie waren das männliche Geschlecht, eine eingeschränkte prähospitale Mobilität und eine höhere Score-Punktzahl des modifizierten APACHE II Scores mit einem höheren Risiko für Blutungskomplikationen verbunden. Möglicherweise stellen das männliche Geschlecht und eine eingeschränkte Mobilität eigenständige Risikofaktoren für Blutungskomplikationen dar. Eine Demenz wies ein geringeres Risiko für Blutungskomplikationen auf. Auch hier könnte ein eigenständiger Schutzfaktor vermutet werden.

Eine DIC, wie in Kapitel 2.3.3 beschrieben, wurde bei keinem Patienten diagnostiziert, weshalb an dieser Stelle auf weitere Ausführungen verzichtet wird.

7 Fazit und Ausblick

Die Pneumonie ist eine Erkrankung, die mit einer hohen Rate von Sepsisfällen und einer häufigen intensivstationären Betreuung einhergeht sowie zu den häufigsten zum Tode führenden Infektionskrankheiten in den Industrienationen zählt. Zudem ist eine Steigerung der Fallzahl der Krankenhaushauptdiagnose Pneumonie und der damit verbundenen Kosten mit dem Wandel der Bevölkerungsdemographie zu erwarten [vgl. Kapitel 2.1].

ASS stellt ein kostengünstiges Medikament dar, welches bereits in mehreren Studien verbesserte Behandlungsergebnisse sowohl bei Pneumonie- als auch bei Sepsis-Patienten erzielte [vgl. Kapitel 2.5]. Jedoch konnten weder diese Studie noch andere Studien diese Aussagen einheitlich unterstützen [Akinosoglou et Alexopoulos 2014].

Um eindeutige und kausale Aussagen bezüglich des Effektes durch ASS treffen zu können, sind Metaanalysen und prospektive Interventionsstudien notwendig. Eine Metaanalyse, die auch die Daten der Arbeitsgruppe um Herrn Dr. Winning, Herrn Dr. Otto, Herrn Dr. Sossdorf und Herrn Dr. Lösche einbezieht, wird zur Zeit unter Federführung von Damon Eisen (Melbourne/Australien) durchgeführt [Lösche]. Eine von Herrn Dr. Winning geplante prospektive Studie scheiterte an den hohen Kosten [Lösche].

Folgende bereits in Kapitel 6 beschriebene Faktoren sollten dabei zukünftig berücksichtigt werden:

- Komedikamente, wie Statine, NSAIDs und TAH, da diese in Kombination mit ASS möglicherweise die Ergebnisse verzerren oder einen Benefit durch ASS aufheben,
- Nebendiagnosen einer chronischen Inflammation, wie die Arteriosklerose, stellen möglicherweise einen eigenständigen schützenden Faktors bei schwerer Inflammation dar und beeinflussen auf diese Weise die Ergebnisse eines ASS-Einflusses,
- ASS-Resistenzen, sollten mittels laborchemischer Tests insbesondere bei Patienten mit stark aktiviertem Immun- und Gerinnungssystem untersucht und entsprechend in kommenden Studien berücksichtigt werden. Ebenso sollte überprüft werden, ob eine höhere ASS-Dosis eine solche Resistenz überwinden kann.

Da aktuelle retro- und prospektive Studien eine Neu-ASS-Medikation bisher nicht berücksichtigten und positive Effekte auch bei kurzer Einnahmedauer zu erwarten sind, sollte in kommenden Studien eine solche Medikation berücksichtigt werden.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1 Circulus vitiosus des septischen Geschehens	10
Abb. 2.2 vereinfachte Darstellung der Thrombozytenaktivierung	11
Abb. 2.3 vereinfachte Darstellung der Thrombozytenaggregationshemmung durch ASS	14
Abb. 4.1 Prozessübersicht	17
Abb. 5.1 Darstellung der ASS-abhängigen Aufenthaltswahrscheinlichkeit der gesamten Aufenthaltsdauer	51
Abb. 5.2 Darstellung der ASS-abhängigen Aufenthaltswahrscheinlichkeit der ITS Aufenthaltsdauer	54

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1 CRB-65-Index	5
Tab. 4.1 Poweranalyse zur Ermittlung der Fallzahl	18
Tab. 4.2 Dokumentationsweise des „allgemeinen“ und „neuen“ Organversagens	22
Tab. 4.3 Dokumentationsweise des „vorbestehenden“ Organversagens	25
Tab. 4.4 Erhebungsbogen des modifizierten APACHE II Scores	27
Tab. 4.5 Erhebungsbogen des modifizierten APACHE II Scores (Fortsetzung)	28
Tab. 4.6 Auswertung des modifizierten APACHE II Scores	28
Tab. 5.1 Häufigkeitsverteilung der ASS-Medikation	34
Tab. 5.2 Häufigkeitsverteilung des Geschlechts der gesamten Studienpopulation und der ASS- Gruppen	34
Tab. 5.3 Häufigkeitsverteilung des Alters der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen	35
Tab. 5.4 Häufigkeitsverteilung der gerinnungs- und cholesterinbeeinflussenden Komedikation der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen	35
Tab. 5.5 Häufigkeitsverteilung der Komedikation mit Antibiotika und Immunsuppressiva der gesamten Studienpopulation und der ASS- Gruppen	36
Tab. 5.6 Häufigkeitsverteilung der prähospitalen Mobilität und Heimbetreuung der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen	36
Tab. 5.7 Häufigkeitsverteilung eines „vorbestehenden“ Organversagens der gesamten Studienpopulation und der ASS- Gruppen	37
Tab. 5.8 Punkteverteilung des modifizierten APACHE II Scores der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen	37
Tab. 5.9 Häufigkeitsverteilung der Nebendiagnosen und Diagnosegruppen der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen	39
Tab. 5.10 Häufigkeitsverteilung der Mortalität der gesamten Studienpopulation und der ASS- Gruppen	40
Tab. 5.11 Einfluss der ASS-Medikation auf die Mortalität sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression	41
Tab. 5.12 Häufigkeitsverteilung des sogenannten „allgemeinen“ Organversagens der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen	42
Tab. 5.13 Häufigkeitsverteilung des sogenannten „neuen“ Organversagens der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen	43

Tab. 5.14 Einfluss der ASS-Medikation auf ein sogenanntes „neues“ Organversagen sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression	44
Tab. 5.15 Häufigkeitsverteilung des septischen Geschehens der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen.....	45
Tab. 5.16 Einfluss der ASS-Medikation auf das septische Geschehen (exklusive SIRS) sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression	46
Tab. 5.17 Verteilung der Aufenthaltsdauern unter Berücksichtigung einer geriatrischen Behandlung und intensivstationären Aufenthaltsdauer der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen.....	48
Tab. 5.18 Häufigkeitsverteilung der Notwendigkeit einer Intensivüberwachung der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen	49
Tab. 5.19 Einfluss der ASS-Medikation auf die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer sowie dessen Signifikanz im Modell der multivariaten Cox-Regression	50
Tab. 5.20 Einfluss der ASS-Medikation auf die intensivstationäre Aufenthaltsdauer sowie dessen Signifikanz im Modell der multivariaten Cox-Regression	52
Tab. 5.21 Häufigkeitsverteilung der arteriellen, venösen thrombembolischen Komplikationen und Blutungskomplikationen der gesamten Studienpopulation und der ASS-Gruppen.....	55
Tab. 5.22 Einfluss der ASS-Medikation auf arterielle thrombembolische Komplikationen sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression	56
Tab. 5.23 Einfluss der ASS-Medikation auf venöse thrombembolische Komplikationen sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression	57
Tab. 5.24 Einfluss der ASS-Medikation auf Blutungskomplikationen sowie dessen Signifikanz im Modell der binär logistischen Regression.....	58

Literaturverzeichnis

- [Akinosoglou et Alexopoulos 2014] Akinosoglou K, Alexopoulos D. „*Use of antiplatelet agents in sepsis: a glimpse into the future.*” *Thromb Res.* 2014 Feb;133(2):131-8.
- [Angus et al 2001] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. „*Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.*” *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1303-10.
- [Bednar et al 2009] Bednar F, Osmancik P, Hlavicka J, Jedlickova V, Paluch Z, Vanek T. „*Aspirin is insufficient in inhibition of platelet aggregation and thromboxane formation early after coronary artery bypass surgery.*” *J Thromb Thrombolysis.* 2009 May;27(4):394-9.
- [Blake et Ridker 2002] Blake GJ, Ridker PM. „*Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction.*” *J Intern Med.* 2002 Oct;252(4):283-94. Review.
- [Brewer et al 1996] Brewer SC, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV. „*Ventilator-associated Pneumonia due to Pseudomonas aeruginosa*” *CHEST* 1996 April; 109(4):1019-29
- [Chen et al 2014] Chen J, Shetty S, Zhang P, Gao R, Hu Y, Wang S, Li Z, Fu J. „*Aspirin-triggered resolvin D1 down-regulates inflammatory responses and protects against endotoxin-induced acute kidney injury.*” *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014 Jun 1;277(2):118-23.
- [Chen et al 2015] Chen W, Janz DR, Bastarache JA, May AK, O'Neal HR Jr, Bernard GR, Ware LB. „*Prehospital aspirin use is associated with reduced risk of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients: a propensity-adjusted analysis.*” *Crit care Med.* 2015 Apr;43(4):801-7.
- [Chiavone et Sens 2003] Chiavone PA, Sens YA. „*Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at a teaching hospital.*” *Sao Paulo Med J.* 2003 Mar 5;121(2):53-7.
- [Collet et al 2000] Collet JP, Himbet F, Steg PG. „*Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients.*” *Int J Cardiol.* 2000 Nov-Dec;76(2-3):257-8.
- [Dalhoff et al 2012] Dalhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, Deja M, Ewig S et al. „*Epidemiologie, Diagnostik und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie*” Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York, Pneumologie 2012; 66:707-765
- [Diener et al 2005] Diener HC, Allenberg J-R, Bode C, Busse O, Forsting F et al „*Leitlinie Primär- und Sekundärprävention der zerebralen Ischämie*” Dritte Auflage, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York 2005
- [Eisen 2012] Eisen DP. „*Manifold beneficial effects of acetyl salicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on sepsis.*” *Intensive Care Med.* 2012 Aug;38(8):1249-57.
- [Eisen et al 2012] Eisen DP, Reid D, McBryde ES. „*Acetyl salicylic acid usage and mortality in critically ill patients with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis.*” *Crit Care Med.* 2012 Jun;40(6):1761-7.
- [Encke et al 2015] Encke A, Haas S, Kopp I et al „*S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE).*” Zweite Auflage, AWMF-Institut für Medizinisches Wissenschaftsmanagement, Marburg 2015
- [Engel et al 2007] Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K.

„*Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study.*” Intensive Care Med. 2007 Apr;33(4):606-18.

[Esmon et al 1999] Esmon CT, Fukudome K, Mather T, Bode W, Regan LM, Stearns-Kurosawa DJ, Kurosawa S. „*Inflammation, sepsis, and coagulation.*” Haematologica. 1999 Mar;84(3):254-9. Review.

[Esmon 2001] Esmon CT. „*Role of coagulation inhibitors in inflammation.*” Thromb Haemost. 2001 Jul;86(1):51-6. Review.

[Esmon 2004] Esmon CT. „*Crosstalk between inflammation and thrombosis.*” Maturitas. 2004 Apr 15;47(4):305-14. Review.

[Esmon 2013] Esmon CT. „*Molecular circuits in thrombosis and inflammation.*” Thromb Haemost. 2013 Mar;109(3):416-20.

[Ewig et al 2009] Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, Schraeder P, Welte T, Hoeffken G. „*New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality.*” Thorax. 2009 Dec;64(12):1062-9.

[Falcone et al 2015] Falcone M, Russo A, Cangemi R, Farcomeni A, Calvieri C, Barillà F, Scarpellini MG, Bertazzoni G, Palange P, Taliani G, Venditti M, Violi F. „*Lower mortality rate in elderly patients with community-onset pneumonia on treatment with aspirin.*” J Am Heart Assoc. 2015 Jan 6;4(1):e001595.

[Gear et Camerini 2003] Gear AR, Camerini D. „*Platelet chemokines and chemokine receptors: linking hemostasis, inflammation, and host defense.*” Microcirculation. 2003 Jun;10(3-4):335-50.

[Gerstein et al 2012] Gerstein NS, Schulman PM, Gerstein WH, Petersen TR, Tawil I. „*Should more patients continue aspirin therapy perioperatively? Clinical impact of aspirin withdrawal syndrome.*” Ann Surg. 2012 May;255(5):811-9.

[Gross et al 2013] Gross AK, Dunn SP, Feola DJ, Martin CA, Charnigo R, Li Z, Abdel-Latif A, Smyth SS. „*Clopidogrel treatment and the incidence and severity of community acquired pneumonia in a cohort study and meta-analysis of antiplatelet therapy in pneumonia and critical illness.*” J Thromb Thrombolysis. 2013 Feb;35(2):147-54.

[Gum et al 2001] Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gurm H, Welsh PA, Brooks L, Sapp SK, Topol EJ. „*Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease.*” Am J Cardiol. 2001 Aug 1;88(3):230-5.

[Habizal et al 2015] Habizal NH, Abdul Halim S, Bhaskar S, Wan Bebakar WM, Abdullah JM. „*Prevalence of aspirin resistance in diabetic patients and its associated factors.*” Malays J Med Sci. 2015 Jan-Feb;22(1):50-7.

[Haverkamp et al 2008] Haverkamp W, Herth F, Messmann H (Hrsg.). „*Internistische Intensivmedizin.*” Dritte Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York 2008: 649-673

[Heinrich et al 2014] Heinrich OC, Müller M, Graeve L (Hrsg.). „*Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*“ Neunte Aufl. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2014: 863-892.

[Herold 2015] Herold G (Hrsg.) „*Innere Medizin*” Gerd Herold, Köln 2015

[Hippenstiel et al 2007] Hippenstiel S, Witzenrath M, Opitz B, Schütte H, Rosseau S, Suttorp N. „*Neues zur Pathophysiologie der Pneumonie*” Internist (Berl). 2007 May;48(5):459-60, 462-4, 466-7. Review. German.

- [Hoffbrand et al 2003] Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH, Hoelzer D. „*Grundkurs Hämatologie*“ Zweite Aufl. Blackwell Verlag, Berlin Wien 2003: 238
- [Höffken et al 2009] Höffken G, Lorenz J, Kern W, Welte T, Bauer T, Dalhoff K, Dietrich E, Ewig S. „*Epidemiologie, Diagnostik, antimikrobielle Therapie und Management von erwachsenen Patienten mit ambulanten erworbenen unteren Atemwegsinfektionen sowie ambulant erworbene Pneumonie-Update 2009*“ Georg Thieme KG, Stuttgart New York, Pneumologie 2009; 63:e1-e68
- [Husain et al 1998] Husain S, Andrews NP, Mulcahy D, Panza JA, Quyyumi AA. „*Aspirin improves endothelial dysfunction in atherosclerosis.*“ *Circulation*. 1998 Mar 3;97(8):716-20.
- [Ikonomidis et al 1999] Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanadis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. „*Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin.*“ *Circulation*. 1999 Aug 24;100(8):793-8
- [Jackson et al 2004] Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, Shay DK, Yu O, Hanson CA, Jackson LA. „*The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study.*“ *Clin Infect Dis*. 2004 Dec 1;39(11):1642-50.
- [Jones et al 2009] Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. „*The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation.*“ *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1649-54.
- [Jurk et Kehrel 2010] Jurk K, Kehrel BE. „*Pathophysiologie und Biochemie der Thrombozyten*“ Internist (Berl). 2010 Sep;51(9):1086, 1088-92, 1094. Review. German.
- [Kastrati et al 2000] Kastrati A, Koch W, Gawaz M, Mehilli J, Böttiger C, Schömig K, von Beckerath N, Schömig A. „*PLA polymorphism of glycoprotein IIIa and risk of adverse events after coronary stent placement.*“ *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):84-9.
- [Katz et al 2011] Katz JN, Kolappa KP, Becker RC. „*Beyond thrombosis: the versatile platelet in critical illness.*“ *Chest*. 2011 Mar;139(3):658-68.
- [Kellum et al 2007] Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, Fine J, Krichevsky A, Delude RL, Angus DC; GenIMS Investigators. „*Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study.*“ *Arch Intern Med*. 2007 Aug 13-27;167(15):1655-63.
- [Kharbanda et al 2002] Kharbanda RK, Walton B, Allen M, Klein N, Hingorani AD, MacAllister RJ, Vallance P. „*Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction: a novel vasculo-protective action of aspirin.*“ *Circulation*. 2002 Jun 4;105(22):2600-4.
- [Knaus et al 1985] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. „*APACHE II: a severity of disease classification system.*“ *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29.
- [Kor et al 2011] Kor DJ, Erlich J, Gong MN, Malinchoc M, Carter RE, Gajic O, Talmor DS; U.S. Critical Illness and Injury Trials Group; „*Lung Injury Prevention Study Investigators. Association of prehospitalization aspirin therapy and acute lung injury: results of a multicenter international observational study of at-risk patients.*“ *Crit Care Med*. 2011 Nov;39(11):2393-400.
- [Koulenti et al 2009] Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, Krueger W, Macor A, Sole-Violan J, Diaz E, Topeli A, DeWaele J, Carneiro A, Martin-Loeches I, Armaganidis A, Rello J; EU-VAP/CAP Study Group. „*Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units.*“ *Crit Care Med*. 2009 Aug;37(8):2360-8.

- [Laterre 2005] Laterre PF, Garber G, Levy H, Wunderink R, Kinasewitz GT, Sollet JP, Maki DG, Bates B, Yan SC, Dhainaut JF; PROWESS Clinical Evaluation Committee. „*Severe community-acquired pneumonia as a cause of severe sepsis: data from the PROWESS study.*” Crit Care Med. 2005 May;33(5):952-61.
- [Levi 2004] Levi M. „*Platelets at a crossroad of pathogenic pathways in sepsis.*” J Thromb Haemost. 2004 Dec;2(12):2094-5.
- [Levi et al 2013] Levi M, van der Poll T. „*Endothelial injury in sepsis.*” Intensive Care Med. 2013 Oct;39(10):1839-42.
- [Lindemann et al 2007] Lindemann S, Krämer B, Seizer P, Gawaz M. „*Platelets, inflammation and atherosclerosis.*” J Thromb Haemost. 2007 Jul;5 Suppl 1:203-11. Review.
- [Lösche] persönliche Benachrichtigung durch Herrn Dr. med. W. Lösche, 14.12.2105
- [Lösche et al 2012] Lösche W, Boettel J, Kabisch B, Winning J, Claus RA, Bauer M. „*Do aspirin and other antiplatelet drugs reduce the mortality in critically ill patients?*” Thrombosis. 2012;2012:720254.
- [Lüllmann et al 2010] Lüllmann H, Mohr K, Hein L. „*Pharmakologie und Toxikologie*“ 17. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York 2010: 177-184;188-189
- [Ogura et al 2001] Ogura H, Kawasaki T, Tanaka H, Koh T, Tanaka R, Ozeki Y, Hosotsubo H, Kuwagata Y, Shimazu T, Sugimoto H. „*Activated platelets enhance microparticle formation and platelet-leukocyte interaction in severe trauma and sepsis.*” J Trauma. 2001 May;50(5):801-9.
- [Otto et al 2013] Otto GP, Sossdorf M, Boettel J, Kabisch B, Breuel H, Winning J, Lösche W. „*Effects of low-dose acetylsalicylic acid and atherosclerotic vascular diseases on the outcome in patients with severe sepsis or septic shock.*” Platelets. 2013;24(6):480-5.
- [Oz et al 2013] Oz F, Gul S, Kaya MG, Yazici M, Bulut I, Elitok A, Ersin G, Abakay O, Akkoyun CD, Oncul A, Cetinkaya E, Gibson MC, Oflaz H. „*Does aspirin use prevent acute coronary syndrome in patients with pneumonia: multicenter prospective randomized trial.*” Coron Artery Dis. 2013 May;24(3):231-7.
- [Pötzsch et al 2009] Pötzsch B, Madlener K (Hrsg.) „*Hämostaseologie Grundlagen, Diagnostik, Therapie*“ Zweite Aufl. Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2009: 68;82;230
- [Reinhart et al 2010] Reinhart K, Brunkhorst M. „*Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der Sepsis.*” Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York 2010
- [Rensing et al 2001] Rensing H, Bauer M. „*Multiple organ failure. Mechanisms, clinical manifestations and treatment strategies*” Anaesthesist. 2001 Nov;50(11):819-41. Review. German.
- [Sanchez et al 2012] Sanchez MA, Thomas CB, O'Neal HR. „*Do aspirin and statins prevent severe sepsis?*” Curr Opin Infect Dis. 2012 Jun;25(3):345-50.
- [Schuler et al 2013] Schuler GC, Koenig W, Adams V, Gohlke H. „*Kommentar zu den neuen Leitlinien (2012) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur kardiovaskulären Prävention*” Kardiologie 2013, 7:251-260
- [Setzer et al 2006] Setzer F, Oberle V, Bläss M, Möller E, Russwurm S, Deigner HP, Claus RA, Bauer M, Reinhart K, Lösche W. „*Platelet-derived microvesicles induce differential gene expression in monocytic cells: a DNA microarray study.*” Platelets 2006 Dec;17(8):571-6.

- [Sossdorf et al 2013] Sossdorf M, Otto GP, Boettel J, Winning J, Lösche W. „Benefit of low-dose aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs in septic patients.” *Crit Care*. 2013 Jan 8;17(1):402.
- [Steffens et Mach 2004] Steffens S, Mach F. „*Inflammation and atherosclerosis*.” *Herz*. 2004 Dec;29(8):741-8. Review.
- [Stewart et Freshour 2013] Stewart DW, Freshour JE. „*Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence*.” *Ann Pharmacother*. 2013 Jan;47(1):63-74.
- [Stat. BA Demographischer Wandel 2010] Statistisches Bundesamt. „*Demographischer Wandel in Deutschland, Auswirkungen auf Krankenhausbehandlungen und Pflegebedürftige Im Bund und in den Ländern*” Heft 2, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2010
- [Stat. BA Diagnosedaten 2015] Statistisches Bundesamt. „*Gesundheit, Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen*” Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2015
- [Stat. BA Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik 2014] Statistisches Bundesamt. „*Gesundheit, Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern 2013*” Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2014
- [Stat. BA Krankheitskosten 2010] Statistisches Bundesamt. „*Krankheitskosten 2002, 2004, 2006 und 2008*” Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2010
- [Stat. BA Todesursachen 2014] Statistisches Bundesamt. „*Gesundheit, Todesursachen in Deutschland 2013*” Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2014
- [Universitätsklinikum Jena] <http://www.uniklinikum-jena.de/Startseite/Klinikum+in+Zahlen/Daten++zum+Klinikum> (abgerufen am 27.09.2015)
- [Vogelmeier et al 2007] Vogelmeier C, Buhl R, Crièe P, Gillissen A, Kardos P, Köhler D et al. „*Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem*” Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart New York, Pneumologie 2007; 61:e1-e40
- [Wang et Ma 2008] Wang H, Ma S. „*The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome*.” *Am J Emerg Med*. 2008 Jul;26(6):711-5. Review.
- [Ward et al 2008] Ward NS, Casserly B, Ayala A. „*The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients*.” *Clin Chest Med*. 2008 Dec;29(4):617-25, viii.
- [Welte et Köhnlein 2009] Welte T, Köhnlein T. „*Global and local epidemiology of community-acquired pneumonia: the experience of the CAPNETZ Network*.” *Semin Respir Crit Care Med*. 2009 Apr;30(2):127-35.
- [Winning et al 2009] Winning J, Reichel J, Eisenhut Y, Hamacher J, Kohl M, Deigner HP, Claus RA, Bauer M, Lösche W. „*Anti-platelet drugs and outcome in severe infection: clinical impact and underlying mechanisms*.” *Platelets*. 2009 Feb;20(1):50-7.
- [Winning et al 2010] Winning J, Neumann J, Kohl M, Claus RA, Reinhart K, Bauer M, Lösche W. „*Antiplatelet drugs and outcome in mixed admissions to an intensive care unit*.” *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):32-7.

Curriculum vitae

Berufliche Tätigkeit

seit 10/2015 Ärztin in Facharztausbildung für Innere Medizin
 Ilm-Kreis-Kliniken Ilmenau, Bereich Kardiologie/Angiologie

Promotion

05/2015 Präsentation der Studie auf dem Deutschen Anästhesisten Congress
 (DAC 2015)

09/2013 - 02/2014 Urlaubssemester und Promotionsstipendium
 des CSCC (Center for Sepsis Control and Care) Jena

seit 04/2013 Beginn der Promotion zum Thema:
 „Retrospektive Datenanalyse zum Einfluss niedrigdosierter
 Azetylsalizylsäure auf das Behandlungsergebnis von Patienten mit
 Pneumonie“

Studium

08/2015 Erhalt der Approbation, Abschlussnote "gut" (2,5)

10/2008 - 07/2015 Studienfach Humanmedizin der FSU Jena

Praktisches Jahr:

12/2014 - 04/2015 3.Tertial: Fachbereich Chirurgie,
 Bereich Viszeral- und Gefäßchirurgie,
 Ilm-Kreis-Kliniken Arnstadt

09/2014 - 12/2014 2.Tertial: Fachbereich Orthopädie (Wahlfach),
 Orthopädische Klinik des Marienstiftes Arnstadt

05/2014 - 09/2014 1.Tertial: Fachbereich Innere Medizin
 Bereich Kardiologie/Angiologie, Ilm-Kreis-Kliniken Ilmenau

Famulaturen:

09/10 2012 Klinik für Neurologie, BKH Lienz (Österreich)

02/03 2012 Gemeinschaftspraxis für Allgemeine und Innere Medizin, Jena

08/09 2011 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, SRH Gera

02/03 2011 Praxisklinik für Gelenk-, Hand- und Fußchirurgie, Jena

Schulausbildung

05/2008 Abitur, Abschlussnote "sehr gut" (1,3)

2004 - 2008 Staatliches Angergymnasium Jena

2000 - 2004 Staatliches Gymnasium „Ernst Haeckel“ Jena

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich recht herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Insbesondere bei Herrn PD Dr. med. J. Winning und Herrn PD Dr. med. W. Lösche möchte ich mich über die Ermöglichung der Dissertationserstellung, die ausgezeichnete Betreuung und die stete Hilfsbereitschaft bedanken.

Besonderer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. P. Schlattmann für die Unterstützung bei der Durchführung der statistischen Analysen und die stete Hilfsbereitschaft sowie vielen Dank auch an Frau H. Hoyer für die Erstellung des statistischen Gutachtens.

Für die Unterstützung durch die Bereitstellung der Daten möchte ich mich recht herzlich bei Herrn Dr. med. Ch. Hohenstein, Herrn Dr. Dr. M. Kiehntopf, Herrn Dr. B. Kabisch, Herr B. Slowik, Frau U. Hanf, Frau St. Beier und Frau J. Schmidt bedanken.

Ich bedanke mich recht herzlich beim CSCC für die finanzielle Unterstützung im Rahmen des Promotionsstipendiums.

Vielen Dank auch an meine Familie und Freunde, die mir stets zur Seite standen und besonders meinem Freund, der mir viel Verständnis und Geduld entgegenbrachte .

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, und dass ich die beigelegte Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel genutzt habe.

Alle wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen habe ich als solche gekennzeichnet.

Folgende Personen haben mich bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt:

Herr PD Dr. med. J. Winning, Herr PD Dr. med. W. Lösche, Herr Prof. Dr. med. habil. P. Schlattmann, Frau H. Hoyer, Herr Dr. med. Ch. Hohenstein, Herr Dr. Dr. M. Kiehntopf, Herr Dr. B. Kabisch, Herr B. Slowik, Frau U. Hanf, Frau St. Beier und Frau J. Schmidt.

Ich versichere, dass die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Ich versichere außerdem, dass ich die beigelegte Dissertation nur in diesem und keinem anderen Promotionsverfahren eingereicht habe und, dass diesem Promotionsverfahren keine endgültig gescheiterten Promotionsverfahren vorausgegangen sind.

Ort, Datum

Unterschrift